

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätskliniken Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Rübe
Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. K. Schnabel (+)

**INDIKATION UND ERGEBNISSE DER STRAHLENTHERAPIE BEI NODAL
POSITIVEN MAMMACARCINOM NACH ABLATIO MAMMAE –
EINE LÄNGSSCHNITTANALYSE DER JAHRE 1970 BIS 1999**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2006

vorgelegt von Karin Leiner
geboren am 07.11.1972 in St. Ingbert

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCHER SPRACHE	4
2	SUMMARY	6
3	EINLEITUNG	8
4	PATIENTINNEN UND METHODE.....	10
5	ERGEBNISSE	13
5.1	LÄNGSSCHNITTANALYSE.....	13
5.1.1	TUMORBEZOGENE PARAMETER	13
5.1.1.1	Stadium und Differenzierung	13
5.1.1.2	Hormonrezeptoren	17
5.1.2	THERAPIEBEZOGENE PARAMETER	19
5.1.2.1	Strahlentherapie	19
5.1.2.1.1	Strahlenart	19
5.1.2.1.2	Technik	19
5.1.2.1.3	Dosis	22
5.1.2.2	Chemotherapie	24
5.1.2.3	Antihormonelle Therapie	24
5.1.3	PATIENTENBEZOGENE PARAMETER	25
5.1.3.1	Klinischer Zustand bei Therapieende.....	25
5.1.3.1.1	Körperlicher Leistungszustand	25
5.1.3.1.2	Akutnebenwirkungen.....	25
5.1.3.2	Spätnebenwirkungen.....	26
5.2	TUMORVERHALTEN UND ÜBERLEBEN.....	29
5.2.1	TUMORVERHALTEN	29
5.2.2	ÜBERLEBEN	30
5.3	PROGNOSEFAKTOREN DES GESAMTKOLLEKTIVS.....	33
5.3.1	TUMORBEZOGENE PARAMETER	33
5.3.1.1	T-Stadium	33
5.3.1.2	N-Stadium	33
5.3.1.3	M-Stadium	34
5.3.1.4	Stadium nach UICC	34
5.3.1.5	Grading	35
5.3.1.6	Hormonrezeptoren	35
5.3.2	THERAPIEBEZOGENE PARAMETER	36
5.3.2.1	ERD.....	36
5.3.2.2	GRD	37
5.3.2.3	Chemotherapie	37
5.3.2.4	Antihormonelle Therapie	38
5.3.3	PATIENTENBEZOGENE PARAMETER	39
5.3.3.1	Alter	39
5.3.3.2	Menopausenstatus	40
5.3.3.3	Körperlicher Leistungszustand	40
6	DISKUSSION.....	41
6.1	TUMORBEZOGENE PARAMETER.....	41
6.1.1	T-STADIUM.....	41
6.1.2	N-STADIUM/LYMPHKNOTENBEFALL.....	43
6.1.3	M-STADIUM.....	47
6.1.4	STADIUM.....	47

6.1.5	GRADING	48
6.1.6	HORMONREZEPTOREN	49
6.2	THERAPIEBEZOGENE PARAMETER	51
6.2.1	BESTRAHLUNGSTECHNIK	51
6.2.2	DOSIS	52
6.2.3	ADIUVANTE THERAPIE	53
6.3	PATIENTENBEZOGENE PARAMETER	54
6.3.1	ALTER	54
6.3.2	MENOPAUSENSTATUS	55
6.3.3	AKUTNEBENWIRKUNGEN	55
6.3.4	SPÄTNEBENWIRKUNGEN	56
6.4	ÜBERLEBEN UND TUMORVERHALTEN.....	58
6.5	PROGNOSEFAKTOREN DES GESAMTKOLLEKTIVS.....	61
6.5.1	T-STADIUM.....	61
6.5.2	N-STADIUM/LYMPHKNOTENBEFALL.....	61
6.5.3	M-STADIUM.....	63
6.5.4	KLINISCHES STADIUM	63
6.5.5	GRADING	63
6.5.6	HORMONREZEPTOREN	64
6.5.7	BESTRAHLUNGSTECHNIK.....	65
6.5.8	DOSIS	65
6.5.9	ADIUVANTE THERAPIE	65
6.5.10	ALTER.....	65
6.5.11	MENOPAUSENSTATUS	67
7	<u>SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK</u>	68
8	<u>ANHANG.....</u>	70
9	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	73
10	<u>DANK.....</u>	92
11	<u>LEBENS LAUF</u>	93

1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Zielsetzung:

Diese Längsschnittanalyse soll die Daten von Patientinnen mit invasivem nodal-positivem Mammacarcinom, die sich von 1970 bis 1998 einer Ablatio mit postoperativer Radiatio unterzogen haben, vergleichen und Veränderungen bezüglich Patientengut, Indikationsstellung, Therapiedurchführung und –ergebnis in den verschiedenen Jahrzehnten herausarbeiten.

Dazu wurden die Daten von 240 Patientinnen, die sich im Zeitraum von Januar 1983 bis Juli 1998 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar zur Primärtherapie oder Nachsorge vorstellten, erfasst und ausgewertet. Der Vergleich soll eine Standortbestimmung der Ergebnisse der Homburger Strahlentherapie vornehmen und der Qualitätssicherung dienen.

Patienten und Methodik:

Bei 240 Patientinnen wurde zwischen 1970 und 1998 eine Ablatio mit postoperativer Radiatio durchgeführt, in 97 % der Fälle hatte auch eine Axilladisektion stattgefunden. Die Bestrahlung erfolgte zumeist mit 2 Gy täglich bei einer GRD von 50 Gy. Zum Zielvolumen gehörten immer die Brustwand und in 81 % der Fälle auch die Lymphabflusswege.

Zum Vergleich der Daten erfolgte die Einteilung nach dem Zeitraum der Primärtherapie (1970-1979, 1980-1989, 1990-1998).

Ergebnisse und Schlussfolgerung:

Das mittlere Follow up betrug 6,5 Jahre. Der Vergleich der therapierten Mammacarcinome von den 70er zu den 90er Jahren zeigt eine deutliche Verschiebung zu weiter fortgeschrittenen Tumorstadien (70er Jahre 3 % T4-Tumoren, 90er Jahre 60 % T4-Tumoren) mit sinkendem mittleren Überleben von 13,7 Jahren auf 2,4 Jahre. Diese Verschiebung ergibt sich aus der Etablierung der der brusterhaltenden Therapie mit anschließender Bestrahlung für kleine und mittlere Tumorstadien.

Des Weiteren sieht man im Vergleich der Jahrzehnte die Zunahme des Einsatzes adjuvanter Chemotherapien und einen Rückgang an Strahlenfortreaktionen und -spätfolgen.

Nach 5 Jahren hatten 48 Patientinnen ein lokales Rezidiv erlitten. Bei 15 Patientinnen war es bereits zu Therapiebeginn zu einer Metastasierung gekommen, innerhalb der nächsten 5 Jahre sahen wir bei mehr als der Hälfte der Patientinnen Fernmetastasen.

Als prognostisch signifikant erwiesen sich die Tumorstadien nach TNM, die Anzahl der befallenen Lymphknoten, positive Hormonrezeptoren, die verabreichte Einzeldosis sowie im Tumorstadium III das Alter bei Primärtherapie.

2 Summary

INDICATION AND RESULTS OF THE RADIOTHERAPY OF AXILLARY NODE-POSITIVE BREAST CANCER AFTER MASTECTOMY - A LONGITUDINAL ANALYSIS FROM 1970 - 1999

Purpose:

This longitudinal analysis compares the data of female patients with axillary node-positive breast cancer after mastectomy and postoperative irradiation between 1970 and 1998. It shows the changes in treated patients, indications, kinds and results of therapy between the decades

For that purpose we evaluated the data of 240 female patients presenting themselves at the University Hospital of Saarland, Homburg/Saar for primary therapy or follow-up.

The aim of the comparison was to review the clinical experience of Homburg's radiotherapy and the quality control.

Patients and methods:

1970-1998, 240 patients underwent mastectomy and postoperative irradiation, 97 % of them also axilla dissection. Most of them received a total dose of 50 Gy, 2 Gy once per day. The irradiated volume included the breast wall and for 81 % the regional lymph nodes too.

We grouped the data for the time of primary therapy (1970-1979, 1980-1989, 1990-1998).

Results and conclusions:

The median follow up was 6.5 years. The comparison of the treated breast cancers from the Seventies to the Nineties shows a clear shift to higher tumor stages (1970-1979 3 % T4, 1990-1998 60 % T4) with decreased median survival time from 13.7 to 2.4 years. This shift is conditioned by the use of breast conserving therapy followed by radiotherapy for early and medium tumor stages.

Furthermore, the comparison shows an increasing use of adjuvant chemotherapy and decreasing early and late radiation induced effects.

48 patients suffered from local recurrence after 5 years. In the case of 15 patients, we saw distant metastases at the begin of the therapy, in the first 5 years, distant metastases occurred in more than the half of the cases.

Patient's prognosis was determined by TNM-stage, number of involved lymph nodes, hormone receptors, daily dose of irradiation. In UICC-stage III, a prognostic factor was the age of the patient at the time of primary therapy.

3 Einleitung

Das Mammacarcinom hat sich inzwischen zum häufigsten malignen Tumor der Frau entwickelt und macht etwa 26 % der weiblichen Krebserkrankungen aus.

Die Therapie des Mammacarcinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten bedeutend gewandelt.

1894 berichtete Halsted von 50 operativ behandelten Fällen, wovon nach fast 2 Jahren noch etwa die Hälfte ohne Rezidiv am Leben waren (nach CARBONE (16)). Bereits in Kenntnis der lymphogenen Metastasierung zielte jede chirurgische Intervention auf die Entfernung des Tumors und der regionalen Lymphknoten en bloc hin. Danach propagierte Halsted noch weit radikalere Operationen, die auch eine Entfernung der supraclavicularen und mediastinalen Lymphknoten sowie eine Neck-Dissection einschlossen.

Unter dem Aspekt einer hämatogenen Metastasierung wurden auch weniger radikale Operationen durchgeführt, zum Teil mit postoperativer Radiotherapie. Diese Entwicklung ist eng mit dem Namen McWhirter verbunden, der gleichwertige Therapieerfolge mit einfacher Ablatio und anschließender Orthovoltbestrahlung erreichte wie die alleinige radikale Operation nach Halsted.

Seither haben sich die technischen Möglichkeiten der Strahlentherapie immens gewandelt.

Mit Verbesserung der Diagnostik und damit auch dem Erkennen von Brustkrebs in früheren Stadien war dann der Weg frei für brusterhaltende Interventionen, vor allem für kleine Tumoren. Was weiter fortgeschrittenere Tumorstadien angeht, so wurde bis Ende der 80er Jahre noch weitgehend die Mammaablatio mit postoperativer Radiotherapie durchgeführt.

Diese Therapie ist auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Ziel ist es, die vorhandenen Daten zu dieser Patientinnengruppe auszuwerten und einer kritischen Analyse zu unterziehen, um damit zur Qualitätssicherung beizutragen. Dabei soll verglichen werden, inwieweit sich Indikation, therapeutisches Vorgehen und Behandlungserfolge sowie –komplikationen im Laufe der vergangenen drei Jahrzehnte gewandelt haben. Auch können unsere Daten als Standortbestimmung genutzt werden, um die Erfolge der heute angewandten Therapien an diesem zum Teil historischen Kollektiv zu messen.

Wie bei allen retrospektiven Betrachtungen müssen dabei Unzulänglichkeiten in der Datengewinnung berücksichtigt und diskutiert werden, ebenso die Berücksichtigung neu entdeckter Prognosefaktoren bei der Therapieplanung.

4 Patientinnen und Methode

Erfasst wurden zunächst alle wegen eines duktales Mamma-Carcinoms mit nachgewiesenem Lymphknotenbefall abladierten Patientinnen, die sich in dem Zeitraum vom Januar 1983 bis Juli 1998 in der strahlentherapeutischen Ambulanz der Universitätskliniken Homburg/Saar vorstellten, sei es zur Primärtherapie oder zu einer Nachsorgeuntersuchung.

Um in diese Arbeit tatsächlich aufgenommen zu werden, wurden weitere Bedingungen gestellt.

Zunächst musste eine unterschriebene Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Verwertung der Patientendaten vorliegen.

Alle in die Studie eingeschlossenen Frauen hatten das Mamma-Carcinom als Ersttumor und erfuhren als Ersttherapie eine Ablatio mit nachfolgender Brustwandbestrahlung. Patientinnen mit solitärer Radiatio der Lymphabflussgebiete wurden nicht mit aufgenommen, lediglich deren Daten zur Tumorklassifikation.

Erhoben wurden neben den Daten zur Patientenidentifikation der Zeitpunkt der Operation (Ablatio mit oder ohne Axilladisektion), Stadium, Grading, Histologie sowie die Anzahl der befallenen und untersuchten Lymphknoten. Wo keine Angaben nach der TNM-Klassifikation maligner Tumoren vorlagen, erfolgte nachträglich eine Eingliederung anhand der Beschreibungen des Pathologen (gemäß UICC 1987, siehe Tabelle 20 im Anhang). Da in Studien zum Mammacarcinom häufig die klinische Stadieneinteilung der UICC verwandt wird, wurde in dieser Arbeit zum besseren Vergleich auch eine Stadiengruppierung nach UICC vorgenommen (Definition siehe Tabelle 21 im Anhang).

Soweit angegeben, flossen auch die Untersuchungen der Östrogen- und Progesteronrezeptoren mit ein. Als negativ galt ein Anteil von weniger als 10 fmol/mg Protein.

Dem Bericht des behandelnden Strahlentherapeuten entnahmen wir Beginn, Dauer und Art der Radiatio, die verabreichte Einzel- und Gesamtdosis, Akutnebenwirkungen, Karnofsky-Index (vgl. Tabelle 22 im Anhang) sowie das Vorliegen weiterer adjuvanter Therapien.

Die Follow up-Informationen stammen aus mehreren Quellen, einschließlich Arzt- und Klinikbriefen, Tumorzentrum sowie direkten Anfragen bei Hausärzten und Meldebehörden. Hierbei interessierten uns neben dem Krankheitsverlauf und weiteren Therapien wiederum Karnofsky-Index und Gewicht, unerwünschte Strahlenwirkungen, Zweittumoren sowie durchgeführte technische Untersuchungen.

Das Gesamtüberleben wurde berechnet als Zeitraum vom Operationsdatum bis zum Todestag oder zur letzten Follow up-Erhebung, wenn keine weiteren Daten zur Patientin erhoben werden konnten. Progressionsfreies Überleben wurde berechnet vom Operationsdatum bis zum Auftreten eines Rezidivs oder zum Todestag, wenn bekannt war, dass die Patientin ohne das Auftreten eines Rezidivs verstorben war, oder zum Zeitpunkt des letzten Follow ups, wenn die Patientin da noch rezidivfrei lebte und danach keine weiteren Informationen mehr über sie zu erhalten waren.

Zum Juli 1998, dem Ende unseres Erfassungszeitraumes, hatten 240 Frauen im Alter von 29 bis 85 Jahren (Median 57,6 Jahre) die gestellten Bedingungen erfüllt. 233 davon (= 97,08 %) hatten eine Ablatio mit Axilladisektion erfahren, die übrigen 7 (= 2,92 %) nur eine Ablatio.

Die Primärtherapie hatte dabei zwischen dem 31.08.1970 und den 29.04.1998 stattgefunden. Zusätzlich erfasst, aber im Krankheitsverlauf nicht weiter beobachtet, wurden die Angaben zum Tumorstadium von 39 Patientinnen mit solitärer Bestrahlung der Lymphabflussgebiete nach Ablatio mammae.

Die sich an die Ersterhebung anschließende Beobachtungszeit betrug im Mittel 6,5 Jahre bei einem Minimum von zweieinhalb Monaten und einem maximalen Follow up von 24,9 Jahren.

Die jüngste Patientin war bei Therapiebeginn 29 Jahre alt, die älteste 85 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 57,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,8 Jahren.

Abbildung 1: Altersverteilung

Die Verteilung auf die Tumorstadien nach dem TNM-System sah wie folgt aus:

	n =			n =			n =	
T 1	48	17,3 %	N 1	156	65,00 %	M 0	225	93,75 %
T 2	103	37,1 %	N 2	79	32,92 %	M 1	15	6,25 %
T 3	54	19,5 %	N 3	5	2,08 %			
T 4	65	23,5 %						
T x	7	2,5 %						
	277			240			240	

Tabelle 1: TNM-Stadienverteilung des Gesamtkollektivs

Diese Daten wurden nun hinsichtlich der Veränderungen im radiotherapeutisch vorgestellten Patientengut, Therapiekonzept sowie der Therapieergebnisse in den Zeiträumen 1970 bis 1979, 1980 bis 1989 und 1990 bis 1998 analysiert.

5 Ergebnisse

Im Zeitraum von 1970 bis 1979 wurden 40 Patientinnen postoperativ bestrahlt, von 1980 bis 1989 konnten 149 Patientinnen erfasst werden, von 1990 bis 1998 hatten sich 51 Frauen einer Ablatio mit Nachbestrahlung der Thoraxwand unterzogen.

5.1 Längsschnittanalyse

5.1.1 Tumorbezogene Parameter

Bei den untersuchten Mammacarcinomen waren etwa je zur Hälfte die rechte und die linke Mamma betroffen, dieses Verhältnis änderte sich auch in den verschiedenen Erfassungszeiträumen nicht. Am häufigsten war der obere äußere Quadrant befallen, schließt man auch die quadrantenüberschreitenden Tumore mit ein, so waren es in den 70er Jahren 53 %, in den 80er Jahren 60 % und in den 90er Jahren 43 %. In den 90er Jahren wurde auch erstmals Multizentrität erfasst, das waren in unserem Kollektiv 20 %.

5.1.1.1 Stadium und Differenzierung

Während in den 70er Jahren mehr als 80 % der Mammacarcinome in den Stadien T1 und T2 vorlagen, zeigte sich im darauf folgenden Jahrzehnt eine Verschiebung zu den Stadien T2 und T3, von 1990 bis 1998 schließlich betrug bei den meisten der mittels Ablatio und Radiatio therapierten Mammacarcinome das Tumorstadium T4 ($p < 0,001$).

	1970-1979				1980-1989				1990-1998			
T1A	1				2				0			
T1B	1				2				1			
T1C	8	T1	n = 10	26 %	29	T1	n = 33	20 %	4	T1	n = 5	7 %
T2A	0				8				0			

T2B	0				1				0			
T2C	23	T2	n = 23	59 %	60	T2	n = 69	42 %	11	T2	n = 11	16 %
T3A	0				8				0			
T3B	0				1				0			
T3C	5	T3	n = 5	13 %	29	T3	n = 38	23 %	11	T3	n = 11	16 %
T4A	0				0				3			
T4B	0				5				16			
T4C	1	T4	n = 1	3 %	19	T4	n = 24	15 %	21	T4	n = 40	60 %

Tabelle 2: T-Stadienverteilung nach Zeitraum der Primärdiagnose ($p < 0,001$)

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen war Voraussetzung, um in das Kollektiv aufgenommen zu werden. Das Lymphknotenstadium konnte bei allen Patientinnen postoperativ angegeben werden, nach den Erfassungsdekaden zeigt sich eine signifikante Verschiebung zu höheren N-Stadien in den 90er Jahren ($p < 0,016$).

	1970-1979		1980-1989		1990-1998	
N1	n = 35	81,4 %	n = 113	67,3 %	n = 36	52,9 %
N2	n = 7	16,3 %	n = 48	28,6 %	n = 32	47,1 %
N3	n = 1	2,3 %	n = 7	4,2 %	n = 0	0 %

Tabelle 3: N-Stadienverteilung nach Zeitraum der Primärdiagnose ($p < 0,016$)

Soweit aus dem Bericht des Chirurgen oder Pathologen ersichtbar, wurde auch die Anzahl der befallenen sowie der untersuchten Lymphknoten erfasst.

Die Zahl der tumorbefallenen Lymphknoten konnte bei 156 Patientinnen bestimmt werden, das sind 56 % des Patientengutes, davon waren von 1970 bis 1979 nur bei 5 Patientinnen (12,5 %) Angaben vorhanden, von 1980 bis 1989 bei 99 Patientinnen (59 %), während von 1990 bis 1998 bei 52 Patientinnen (76 %) die Zahl der befallenen Lymphknoten dokumentiert war. Die Auflistung der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten ergibt, dass bei den Patientinnen in den 70er Jahren im Mittel 2,4 Lymphknoten befallen waren, bei den Patientinnen in den 80er Jahren 5,7 Lymphknoten und in den 90er Jahren 11,6 Lymphknoten (vgl. Abbildung 2).

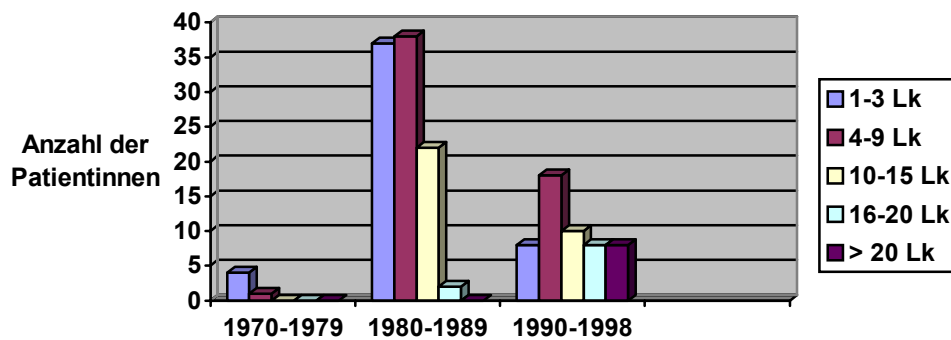


Abbildung 2: Anzahl der befallenen Lymphknoten

Die Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten lag bei 177 Patientinnen vor.

entnommene Lymphknoten	1970-1979	1980-1989	1990-1998
1 - 5	1	21	1
6 - 10	0	64	15
11 - 15	0	23	9
> 15	0	13	30

Tabelle 4: Anzahl der entnommenen Lymphknoten nach Zeitraum der Primärdiagnose ($p < 0,001$)

Soweit Angaben zu der Zahl der entnommenen Lymphknoten vorhanden sind, wurden in den Jahren 1970-1979 im Mittel 2 Lymphknoten entfernt, in den Jahren 1980-1989 im Mittel 9,2 Lymphknoten und in den letzten 10 Jahren des Untersuchungszeitraumes 17,5 Lymphknoten ($p < 0,001$).

225 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Primärtherapie klinisch metastasenfrei.

In 15 Fällen lagen Metastasen folgender Lokalisationen vor:

Lokalisation	Anzahl
Haut	2
Knochen	6
Lunge	2
Leber	1
Gehirn	0
Sonstige	3
Haut und Knochen	1
Summe	15

Tabelle 5: Metastasenlokalisierung des Gesamtkollektivs

Abbildung 3 zeigt, dass eine Ablatio mammae mit Nachbestrahlung im Laufe der Zeit zunehmend bei Patientinnen mit bereits nachgewiesener Fernmetastasierung durchgeführt wurde.

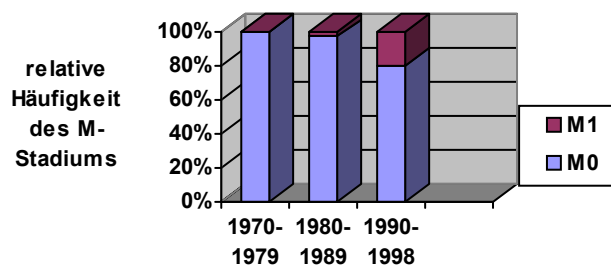


Abbildung 3: relative Häufigkeit des M-Stadiums zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ($p < 0,001$)

In Studien zum Mammacarcinom wird häufig die klinische Stadieneinteilung nach UICC verwandt. Obwohl die Carcinome des Homburger Kollektivs pathologisch klassifiziert werden konnten (siehe oben), erfolgte zum besseren Vergleich auch eine Stadiengruppierung nach UICC.

Danach lag bei 91 Patientinnen Stadium II vor, bei 130 Patientinnen Stadium III und bei 15 Patientinnen Stadium IV.

Drei Patientinnen (= 1,1 %) wiesen einen gut differenzierten Tumor (G 1) auf, 45 Patientinnen (= 16,2 %) einen G 2-Tumor, bei 93 Patientinnen (= 33,6 %) war das Mamma-Carcinom schlecht differenziert (G 3), und bei 26 Frauen (= 9,4 %) gar undifferenziert (G 4). Leider lagen bei etwa 40 % keine Angaben zum Grading vor (110 Patientinnen bzw. 39,7 %). Davon lag der Anteil der fehlenden Angaben in den 70er Jahren bei 79 %, in den 80er Jahren bei 45 % und in den 90er Jahren bei 1 %.

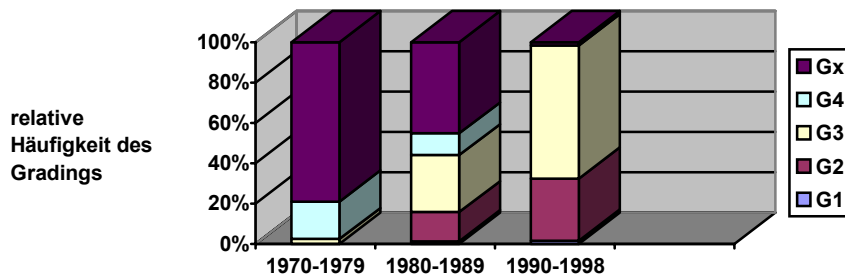


Abbildung 4: Verteilung des Differenzierungsgrades nach dem Zeitraum der Primärdiagnose ($p < 0,001$)

5.1.1.2 Hormonrezeptoren

Auch bei den Hormonrezeptoren waren die Daten nicht vollständig, denn sie waren nur bei 57 % der Carcinome untersucht worden. Wie Abbildung 5 zeigt, wurden in den 70er Jahren noch keine Hormonrezeptoren bestimmt. Betrachtet man die nachfolgenden Jahre gesondert, so waren in den 80er Jahren Hormonrezeptoren bei 60 %, in den 90er Jahren bei 86,8 % der Mammacarcinome untersucht worden.

Bei etwa zwei Drittel der untersuchten Gewebe ließen sich Östrogenrezeptoren (ER) nachweisen, Progesteronrezeptoren (PR) bei der Hälfte.

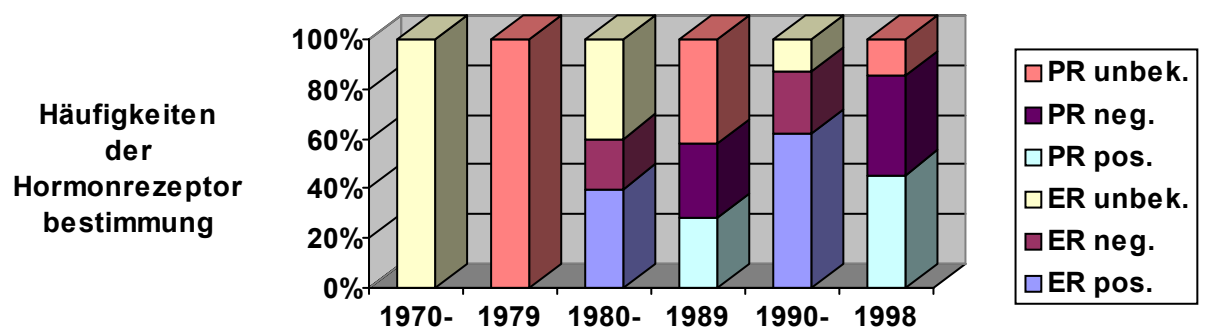


Abbildung 5: Bestimmung der Hormonrezeptoren nach dem Zeitraum der Primärdiagnose ($p < 0,001$)

5.1.2 Therapiebezogene Parameter

5.1.2.1 Strahlentherapie

5.1.2.1.1 Strahlenart

Die Radiatio der Patientinnen erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätskliniken Homburg/Saar. Eingesetzt wurden reine Photonenbestrahlung oder Elektronenbestrahlung – als Stehfeld oder Bewegung – in Kombination mit Photonen. Boostbestrahlung wurde nicht verabreicht.

In den Jahren 1970 bis 1979 wurden 93 % der Patientinnen mit Elektronen behandelt, die übrigen mit Cobalt 60. In den folgenden 10 Jahren stieg der Anteil der Cobalt-Therapie auf 25 % an, während der Anteil der reinen Elektronenbestrahlung auf 72 % sank. Einzelne Patientinnen wurden hier auch bereits mit 4-Megavolt- (2,4 %) und 6 Megavolt-Photonen (0,6 %) bestrahlt. In dem Zeitraum von 1990 bis 1998 wurde nur noch eine Patientin (1,5 %) mit Cobalt behandelt, über die Hälfte (57,4 %) erhielt 6 Megavolt-Photonen, zu je etwa 20 % wurden 4 Megavolt-Photonen und Elektronen angewandt.

5.1.2.1.2 Technik

In den meisten Fällen erfolgte eine Elektronenbewegungsbestrahlung der Brustwand mit zusätzlicher Stehfeldbestrahlung der axillären, der retro- bzw. parasternalen sowie der infra- bzw. supraclavicularen Lymphknotenstationen. Bei 78 Patientinnen wurde die Zangentechnik mit dorsolateral und ventromedial opponierenden Stehfeldern angewandt, auch hier häufig mit zusätzlicher Bestrahlung der Lymphabflusswege. Details zeigt die Tabelle 6. Dabei wurde in den 70er Jahren ausschließlich die Elektronenbewegungsbestrahlung angewandt, in den Jahren 1980-1989 noch in 73 % der Fälle. Hier erhielt bereits ein Viertel der Patientinnen die sogenannte Zangentechnik, meist mit zusätzlichen Stehfeldern auf die Lymphabflusswege. Reine Elektronenstehfelder machten nur 2 % aus. Bei den Patientinnen hingegen, die in den 90er Jahren bestrahlt wurden, wurden bei 25 % Elektronenstehfelder angewandt, eine Elektronenbewegungsbestrahlung erhielt

keine einzige Patientin mehr. Die meisten (74 %) erhielten eine Zangentechnik, von diesen wiederum fast 90 % eine „reine Zange“ ohne zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege.

Zange	N = 40 (16,67 %)
Zange + Retrosternalraum	N = 1 (0,42 %)
Zange + Axilla	N = 1 (0,42 %)
Zange + Supra	N = 1 (0,42 %)
Zange + Retro + Supra	N = 8 (3,33 %)
Zange + Axilla + Supra	N = 2 (0,83 %)
Zange + Retro + Axilla	N = 25 (10,42%)
Elektronenstehfeld	N = 4 (1,67 %)
Elektronenstehfeld + Retro	N = 2 (0,83 %)
Elektronenstehfeld + Axilla	N = 10 (4,17 %)
Elektronenstehfeld + Supra	N = 1 (0,42 %)
Elektronenbewegungsbestrahlung	N = 1 (0,42 %)
Elektronenbewegungsbestrahlung + Axilla	N = 12 (5,0 %)
Elektronenbewegungsbestrahlung + Axilla + Supra	N = 1 (0,42 %)
Elektronenbewegungsbestrahlung + Axilla + Supra + Retro	N = 131 (54,58 %)

Tabelle 6: Verteilung der Bestrahlungstechnik im Gesamtkollektiv

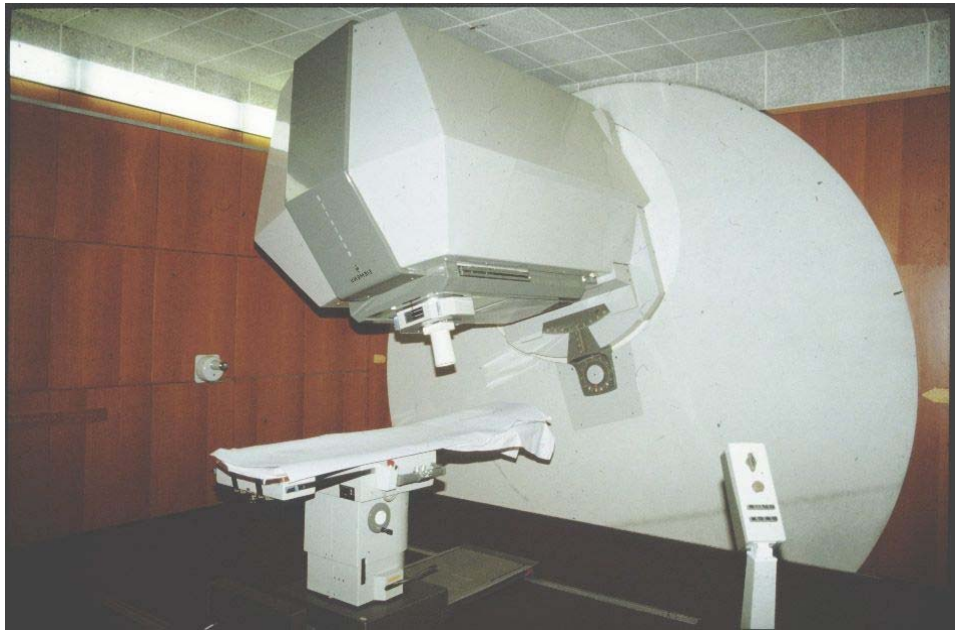


Abbildung 6: Betatron (bis 1987)

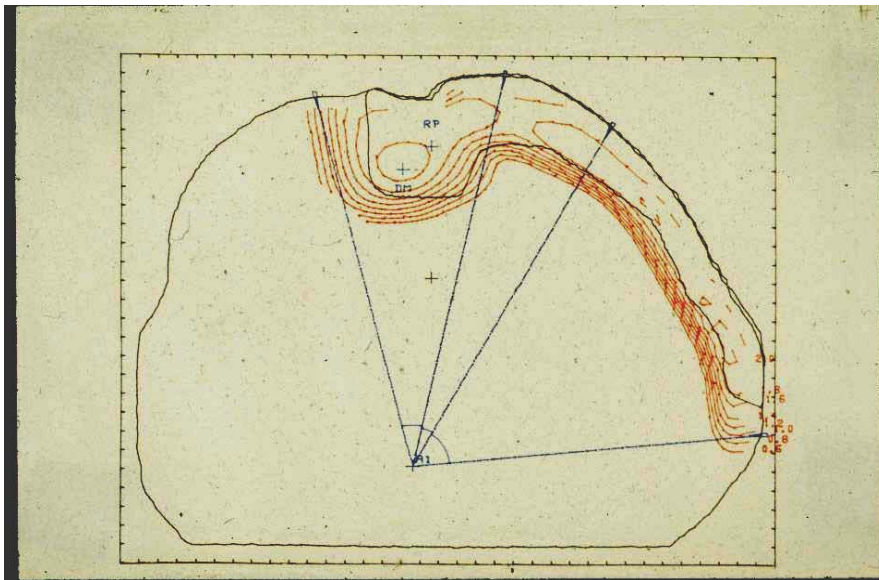


Abbildung 7: Beispiel für einen Bestrahlungsplan bei sog. Elektronen-Bewegungsbestrahlung (70er Jahre)

Abbildung 8: Beispiel für einen Bestrahlungsplan bei sog. Zangentchnik (90 er Jahre)

5.1.2.1.3 Dosis

Die meisten Frauen (168 Patientinnen bzw. 70,0 %) wurden mit 2 Gy einmal täglich bestrahlt, nur 3 Patientinnen (1,3 %) erhielten eine geringere Einzeldosis (1,5 Gy bis 1,9 Gy), 68 Patientinnen (28,3 %) eine höhere (2,1 Gy bis 2,6 Gy). Dabei zeigten die 70er Jahre die größte Streuung der Einzeldosen von 1,5 bis 2,6 Gy, die 80er Jahre noch von 2,0 bis 2,5 Gy, während in den 90er Jahren sämtliche Patientinnen als Einzeldosis 2,0 Gy erhielten.

Die Gesamtdosis (GRD) betrug bei 163 Patientinnen (= 67,9 %) 50 Gy, die übrigen lagen in einer Spanne von 44 bis 60 Gy bei zwei abgebrochenen Therapien (20 Gy und 38,3 Gy). Näheres siehe Tabelle 7. Auch hier zeigt der Vergleich zwischen den einzelnen Dekaden eine große Streuung bis 1990. Lag von 1970 bis 1979 die Gesamtdosis bei je einem Drittel der Patientinnen bei 45 Gy und 50 Gy, so wurden von 1980 bis 1989 70 % der Patientinnen mit 50 Gy und 10 % mit 55 Gy behandelt. In den 90er Jahren erhielten 92 % der Patientinnen die Gesamtdosis 50 Gy.

GRD	Anzahl absolut	Anzahl relativ
20 Gy	1	0,42 %

38,3 Gy	1	0,42 %
44 Gy	1	0,42 %
45 Gy	16	6,67 %
45,3 Gy	1	0,42 %
45,6 Gy	1	0,42 %
46 Gy	4	1,67 %
46,1 Gy	1	0,42 %
46,2 Gy	1	0,42 %
46,5 Gy	2	0,83 %
47 Gy	2	0,83 %
48 Gy	1	0,42 %
49,5 Gy	3	1,25 %
49,7 Gy	1	0,42 %
50 Gy	163	67,92 %
50,2 Gy	2	0,83 %
50,6 Gy	3	1,25 %
50,7 Gy	1	0,42 %
50,8 Gy	1	0,42 %
51 Gy	2	0,83 %
52 Gy	8	3,33 %
52,7 Gy	1	0,42 %
55 Gy	16	6,67 %
56 Gy	2	0,83 %
60 Gy	5	2,08 %
Gesamt	240	100,00 %

Tabelle 7: Verteilung der Gesamtdosis

5.1.2.2 Chemotherapie

Die Durchführung einer Radiotherapie nach Ablatio mammae war Voraussetzung zur Aufnahme in diese Arbeit. Weitere durchgeführte Therapien entnahmen wir dem Brief des zuweisenden Gynäkologen bzw. der Anamnese.

In einem Viertel der Fälle (61 Patientinnen) wurden adjuvant Chemotherapien verabreicht, davon bei 55,74 % (= 34 Pat.) CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil). Der Vergleich innerhalb der verschiedenen Jahrzehnte zeigt einen stetigen Anstieg des Anteils der durchgeführten Chemotherapien von 16 % in den 70er Jahren über 28,5 % in den 80er Jahren bis hin zu 31,8 % in den 90er Jahren.

5.1.2.3 Antihormonelle Therapie

Auch wurde bei 62 Patientinnen eine antihormonelle Therapie durchgeführt, überwiegend mit Tamoxifen (57 Pat. = 91,94 %). Vgl. Tabelle 8:

Antihormonelle Therapie,		62 Patientinnen (25,8 %)
davon:	Tamoxifen	57 Patientinnen (91,9%)
	Zoladex	1 Patientin (1,6 %)
	MPA	1 Patientin (1,6 %)
	Testoviron	1 Patientin (1,6 %)
	Masterid	2 Patientinnen (3,2 %)

Tabelle 8: Übersicht über die durchgeführten antihormonellen Therapien

Bei einigen anderen Patientinnen war mittels operativer oder radioablativer Ovariectomie versucht worden, die Hormonsensibilität der Mammacarcinome therapeutisch zu nutzen, allerdings lagen hier nur sehr unvollständige Erhebungen vor, so dass quantitative Angaben hierzu nicht sinnvoll erschienen. Im Gegensatz zu den Chemotherapien blieb der Anteil der antihormonellen Therapien in den verschiedenen Erfassungszeiträumen weitgehend unverändert zwischen 42 und 48 %.

Insgesamt erhielten in den 70er und 80er Jahren nahezu 40 % bzw. 36 % keine zusätzliche Therapie, in den Jahren 1990-1998 waren es nur noch 15 %.

5.1.3 Patientenbezogene Parameter

5.1.3.1 Klinischer Zustand bei Therapieende

Nach Beendigung der Radiatio wurden in der Abschlussuntersuchung durch den behandelnden Strahlentherapeuten unter anderem der allgemeine Leistungszustand, das Gewicht sowie die Akutnebenwirkungen durch die Bestrahlung dokumentiert.

5.1.3.1.1 Körperlicher Leistungszustand

Die körperliche Verfassung der Patientinnen wurde per Karnofsky-Index beurteilt. Bei einigen älteren Abschlussuntersuchungen war noch nicht die Klassifikation nach Karnofsky (Tabelle 22) verwandt worden, der Formulierung "in gutem Allgemeinzustand" ordneten wir nachträglich den Index 7 zu, ansonsten galt die körperliche Leistungsfähigkeit als unbekannt.

Der mittlere Karnofsky-Index lag bei 7,89 mit einer Standardabweichung von 1,597, einen genaueren Überblick gibt Abbildung 9.

Abbildung 9: Verteilung des Karnofsky-Index

In den 70er Jahren wurde zu über 80 % ein „guter Allgemeinzustand“ angegeben, so dass hier der mittlere Karnofsky-Index bei 7,37 lag, in den 80er Jahren bei 7,86 und in den 90er Jahren bei 8,18. Als statistisch signifikant erwies sich nur der Vergleich zwischen der ersten und der dritten Dekade ($p < 0,001$).

5.1.3.1.2 Akutnebenwirkungen

Zum Ende der Primärbestrahlung wurden die Akutnebenwirkungen an der Haut nach der Therapie festgehalten.

55 Patientinnen (23 %) zeigten keine Hautveränderungen, bei 69 Patientinnen (29 %) war es zu Hautrötungen gekommen. Am häufigsten waren trockene Desquamationen mit 36 % (n = 86) aufgetreten, feuchte Desquamationen waren mit 12 % (n = 28) seltener, Ulcerationen wurden bei 2 Patientinnen (0,8 %) beschrieben. Bei diesen beiden Patientinnen hatte Operation und nachfolgende Bestrahlung in den 90er Jahren stattgefunden. Davon abgesehen zeigte sich von 1970 bis 1998 ein Rückgang an schwereren Akutnebenwirkungen wie feuchten Desquamationen (von 21 % auf 6 %) zu Gunsten eines Anstiegs der trockenen Desquamationen und Hautrötungen.

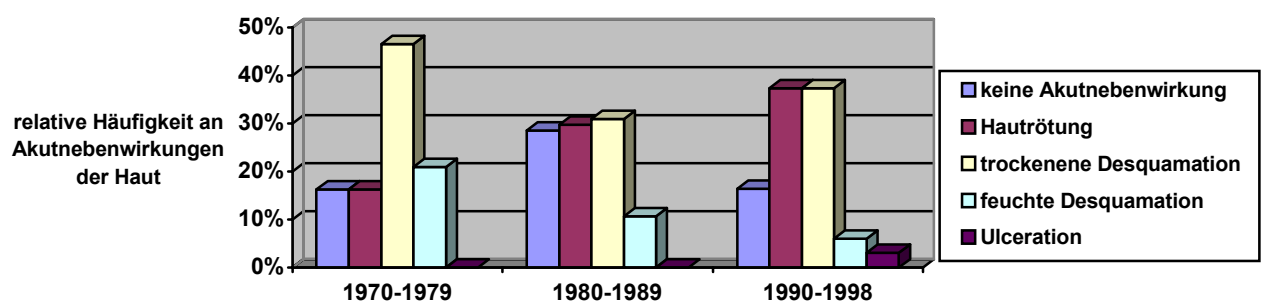


Abbildung 10: Relative Häufigkeitsverteilung der Akutnebenwirkungen der Haut nach Primärtherapie ($p < 0,011$)

5.1.3.2 Spätnebenwirkungen

An unerwünschten Wirkungen der Bestrahlung traten Hyperpigmentierung, Indurationen, Ausbildung von Teleangiektasien sowie Ulcerationen unterschiedlichen Ausmaßes auf. Bei 11 Patientinnen fehlte leider die Angabe zu Strahlenspätfolgen. Geringe Hyperpigmentierungen wurden bei über der Hälfte der Patientinnen (125 Patientinnen) dokumentiert, bei den übrigen war die Haut unauffällig (104 Patientinnen = 45,4 %).

67 Patientinnen (29,3 %) litten unter subcutanen Indurationen, etwa zu gleichen Teilen in geringer und deutlicher Ausprägung.

In einem Viertel der Fälle (58 Patientinnen) wurden Teleangiektasien beschrieben.

Ulcerata traten bei 6 Patientinnen (2,6 %) auf.

Bei etwa der Hälfte der Patientinnen (n = 117) wurde das Auftreten von Lymphödemen angegeben.

Häufigkeit an Teleangiektasien

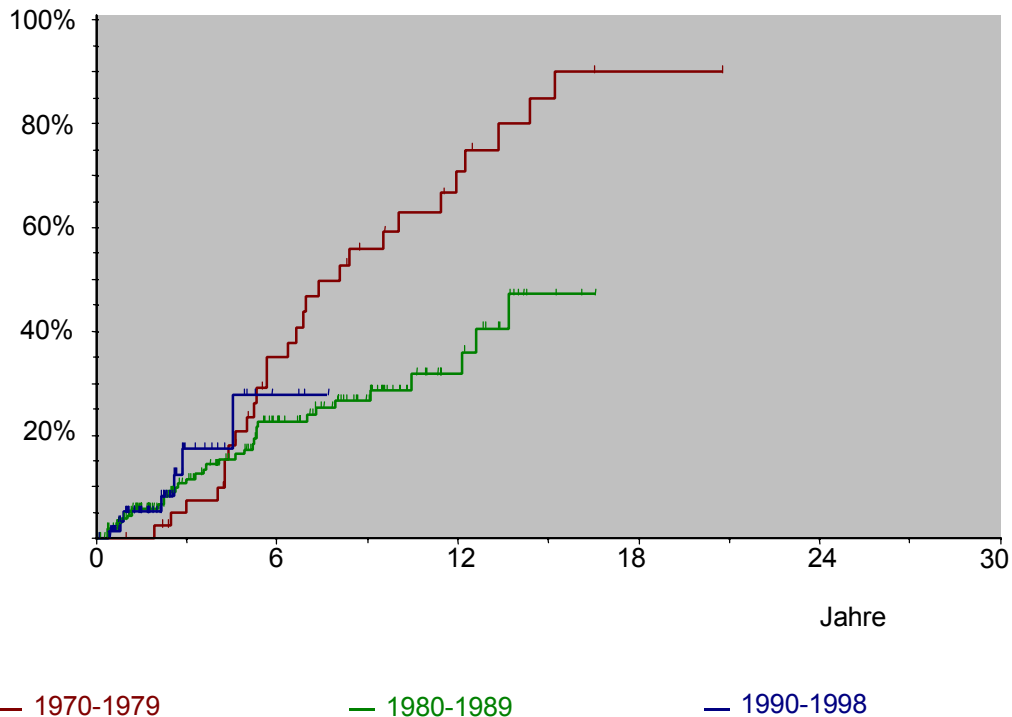


Abbildung 11: Häufigkeit an Teleangiektasien nach Zeitpunkt der Primärtherapie

Während die Häufigkeit an Hyperpigmentierungen im gesamten Zeitraum weitgehend unverändert blieb, halbierte sich sowohl die Zahl der gering als auch der deutlich ausgeprägten subcutanen Indurationen von 1970 bis 1998. Auch der Anteil an Teleangiektasien ging von 65 % in den 70er Jahren auf 11 % in den 90er Jahren zurück ($p < 0,001$). Dies liegt an dem Wechsel der verwendeten Strahlenart von Elektronen zu Photonen. Von den beschriebenen 6 Spätulcera traten 4 davon bei Primärtherapien im Zeitraum von 1970 bis 1979 auf, die übrigen im Zeitraum von 1980-1989. Ebenso ist im Vergleich über die Zeit ein deutlicher Rückgang des Auftretens von Lymphödemen zu verzeichnen, siehe Abbildung 12.

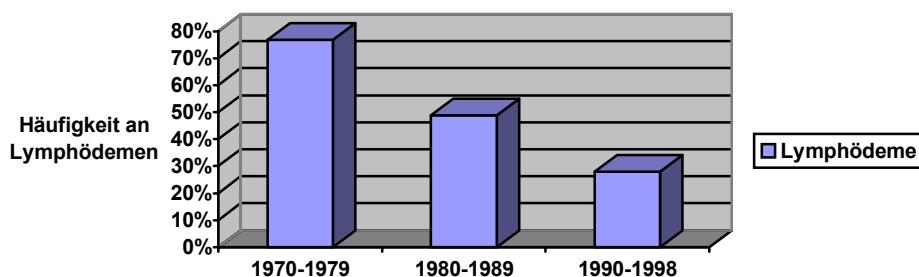


Abbildung 12: Auftreten von Lymphödemen nach Primärtherapie ($p < 0,001$)

5.2 Tumorverhalten und Überleben

5.2.1 Tumorverhalten

In unserem Kollektiv hatten nach 5 Jahren 48 Patientinnen ein lokales Rezidiv erlitten, das entspricht empirisch einer Rezidivwahrscheinlichkeit über 5 Jahre von 20 %, bei 31 Patientinnen (13 %) war es zu einer Progression im Bereich der lokoregionären Lymphknoten gekommen. In über der Hälfte der Fälle (123 von 240 Patientinnen) traten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primärtherapie Fernmetastasen auf.

Betrachtet man die Tumorprogression nach Zeitpunkt der Erstdiagnose und –therapie, so ergibt sich folgendes Bild:

Erfolgte die Ablatio mit anschließender Radiatio in den Siebziger Jahren, so hatten nach 5 Jahren 11 von 43 Patientinnen ein lokales Rezidiv erlitten (gleich empirische Rezidivwahrscheinlichkeit über 5 Jahre von 26 %), in den Achtziger Jahren zeigte sich ein lokales Rezidiv innerhalb von 5 Jahren bei 17 %, von 1990 bis 1998 waren es 15 %. Im Zeitraum 1970-1979 war das Rezidiv in über der Hälfte der Fälle in der kontralateralen Brust lokalisiert, in den folgenden zwei 10-Jahres-Zeiträumen vor allem im Bereich der Tumorregion.

Die Häufigkeiten der Lymphknotenrezidive lag von 1970 - 1979 bei 14 %, von 1980 – 1989 bei 9 % und von 1990-1998 bei 15 %.

Nach fünf Jahren war es in den 70er Jahren bei 51 % der Patientinnen zu einer Fernmetastasierung gekommen, in den 80er Jahren bei 46 % und in den 90er Jahren bei 48 %.

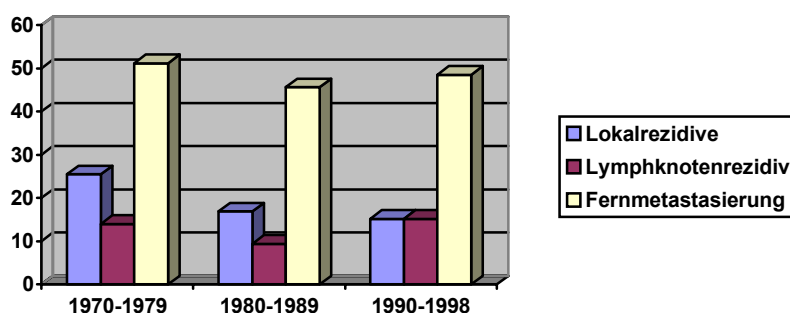


Abbildung 13: Tumorverhalten nach 5 Jahren (n.s.)

5.2.2 Überleben

Im Gesamtkollektiv betrug das mittlere Überleben 6,7 Jahre, das mediane Überleben 6,9 Jahre, die 10-Jahresüberlebensrate 37,3 %

Bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose, betrug das mittlere Überleben in den Siebziger Jahren 13,7 Jahre, in den Achtziger Jahren 6,6 Jahre, in den Neunziger Jahren 2,4 Jahre ($p < 0,01$).

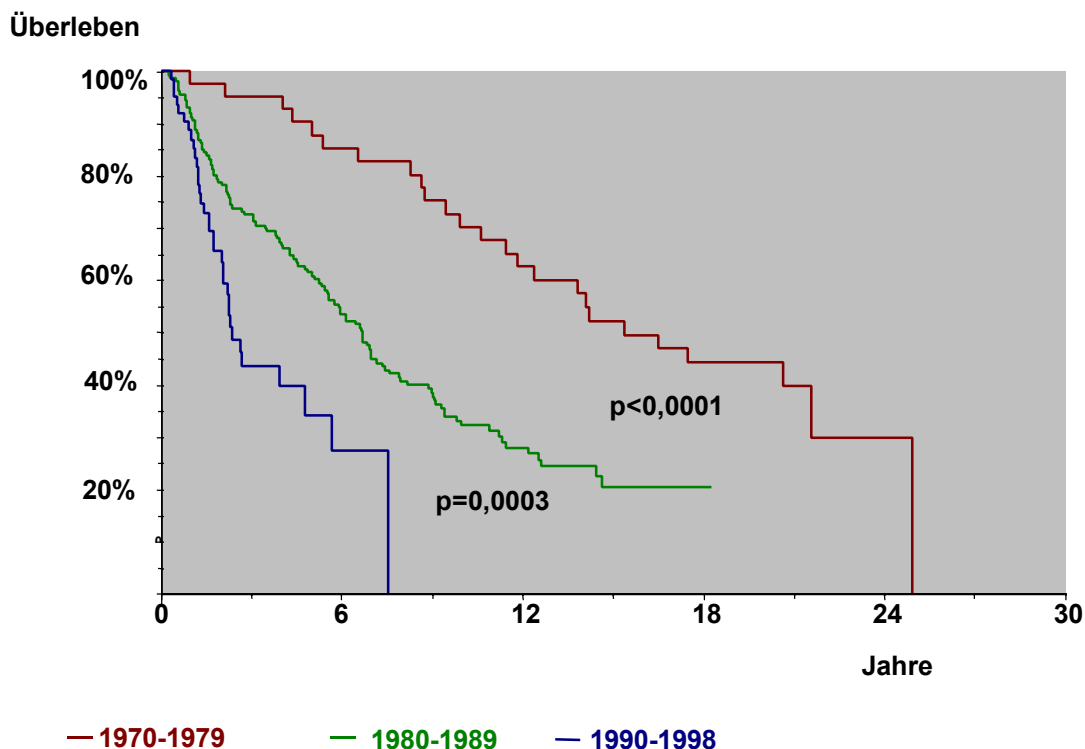


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Zeitpunkt der Primärtherapie

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug für das Gesamtkollektiv 6,3 Jahre, die 10-Jahresüberlebensrate 79,5 %. Abbildung 15 zeigt das rezidivfreie Überleben der einzelnen Gruppen.

Das mittlere metastasenfreie Überleben betrug 5,7 Jahre, die 10-Jahresüberlebensrate 51,4 % (vgl. Abbildung 16). Auch hier zeigt sich ein signifikant schlechteres Outcome der Patientengruppe von 1990-1998, in der zu 60 % Tumoren im Stadium T4 vorlagen.

rezidivfreies Überleben

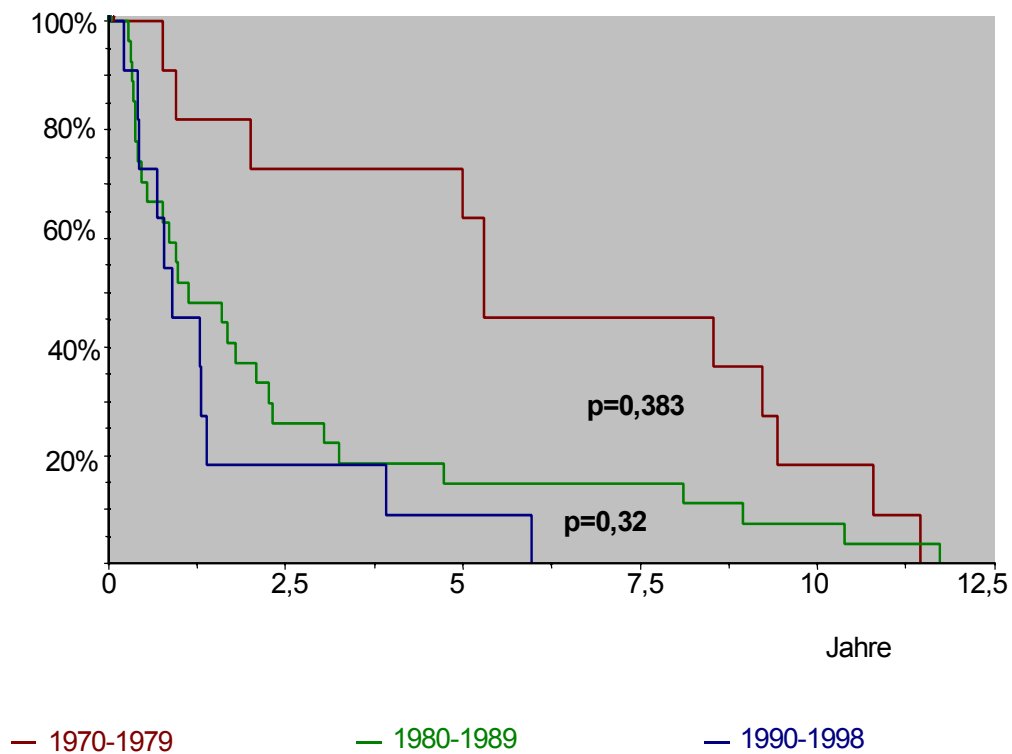


Abbildung 15: rezidivfreies Überleben nach Zeitpunkt der Primärtherapie

metastasenfreies Überleben

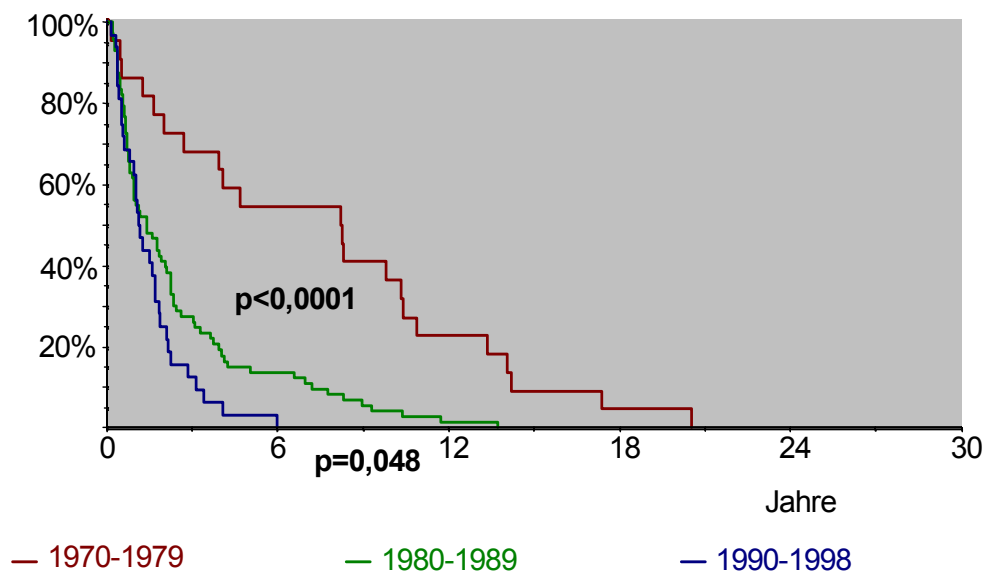


Abbildung 16: metastasenfreies Überleben in Jahren

Bei 111 Patientinnen konnten Angaben zur Metastasenlokalisierung gemacht werden. In 45 % der Fälle (50 Patientinnen) lagen Haut- und/oder Knochenmetastasen vor, bei den Übrigen waren andere Organe betroffen.

Haut	N = 9	8,11 %
Knochen	N = 36	32,43 %
Lunge	N = 6	5,41 %
Leber	N = 5	4,50 %
Gehirn	N = 3	2,70 %
Haut + Knochen	N = 5	4,50 %
Haut + Lunge	N = 3	2,70 %
Haut + Leber	N = 1	0,90 %
Haut + Gehirn	N = 3	2,70 %
Knochen + Lunge	N = 14	12,61 %
Knochen + Leber	N = 9	8,11 %
Knochen + Gehirn	N = 6	5,41 %
Lunge + Leber	N = 1	0,90 %
Leber + Gehirn	N = 2	1,80 %
Sonstige	N = 8	7,21 %

Tabelle 9: Metastasenlokalisierung

In der Patientengruppe von 1970 – 1979 lag der Anteil der Haut- und/oder Knochenmetastasen bei 73 %, in den folgenden Jahren betrug die relative Häufigkeit 38 bzw. 45 %.

5.3 *Prognosefaktoren des Gesamtkollektivs*

5.3.1 Tumorbezogene Parameter

Die tumorbezogenen prognostischen Parameter wurden einer univariaten Analyse unterzogen.

5.3.1.1 T-Stadium

Mit $p < 0,001$ erwies sich das Tumorstadium als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Dabei betrug das mediane Überleben für Stadium T1 10,1 Jahre, für T2 6,8 Jahre, für T3 2,4 Jahre und für Stadium T4 1,9 Jahre.

5.3.1.2 N-Stadium

Ebenfalls von prognostischer Signifikanz war das Lymphknotenstadium mit $p < 0,001$. Im Lymphknotenstadium N1 ergab sich für das mediane Überleben 6,7 Jahre, im Stadium N2 2,5 Jahre, im Stadium N3 5,3 Jahre, bei allerdings sehr kleinen Zahlen für N3 ($n=5$).

Abbildung 17: mittleres Überleben in Jahren in Abhängigkeit der befallenen Lymphknoten

Wie aus Abbildung 17 ersichtlich, war auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten mit $p < 0,001$ ein Prognosefaktor. Das mittlere Überleben betrug für 1 – 3 befallene Lymphknoten 8,7 Jahre, für 4 – 9 befallene Lymphknoten 3,9 Jahre, und wenn mehr als 9 Lymphknoten befallen waren, 2,6 Jahre.

5.3.1.3 M-Stadium

Wie zu erwarten, hatten Patientinnen mit metastasiertem Mammacarcinom ein wesentlich schlechteres Überleben, das mediane Überleben betrug 1,3 Jahre.

5.3.1.4 Stadium nach UICC

Gruppiert nach den klinischen Tumorstadien nach UICC, ergaben sich für das 50 %-Überleben folgende Zahlen:

	50 %-Überleben
Stadium II	9,6 Jahre
Stadium III	2,6 Jahre
Stadium IV	1,3 Jahre

Tabelle 10: Überleben in Abhängigkeit des klinischen Tumorstadiums

Auch in dieser Einteilung zeigte sich der Tumorbefund als prognostischer Wert für das Überleben der Patientinnen.

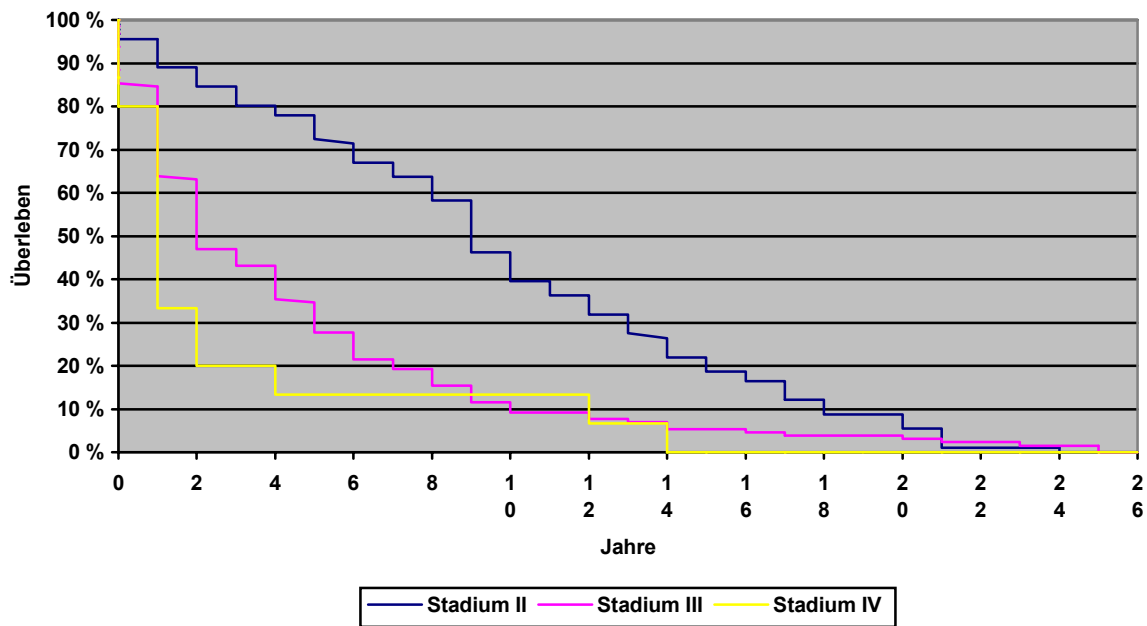


Abbildung 18: Überleben in Abhängigkeit des klinischen Tumorstadiums

5.3.1.5 Grading

Die Tumordifferenzierung hatte im Homburger Kollektiv keinen Einfluss auf das Überleben, wobei allerdings bei etwas 40 % der Mammacarcinome keine Angaben zum Grading vorlagen.

Auch wenn man die Bestimmung der Tumordifferenzierung in den einzelnen Dekaden betrachtet, ergibt sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Überlebens.

5.3.1.6 Hormonrezeptoren

Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren lebten nach Diagnosestellung signifikant länger ($p < 0,001$). Abbildung 19 zeigt, dass nach 5 Jahren bei den Mammacarcinomen ohne Östrogenrezeptoren nur noch knapp ein Fünftel der Frauen überlebten, während es bei den Carcinomen mit positiven Östrogenrezeptoren noch rund die Hälfte waren.

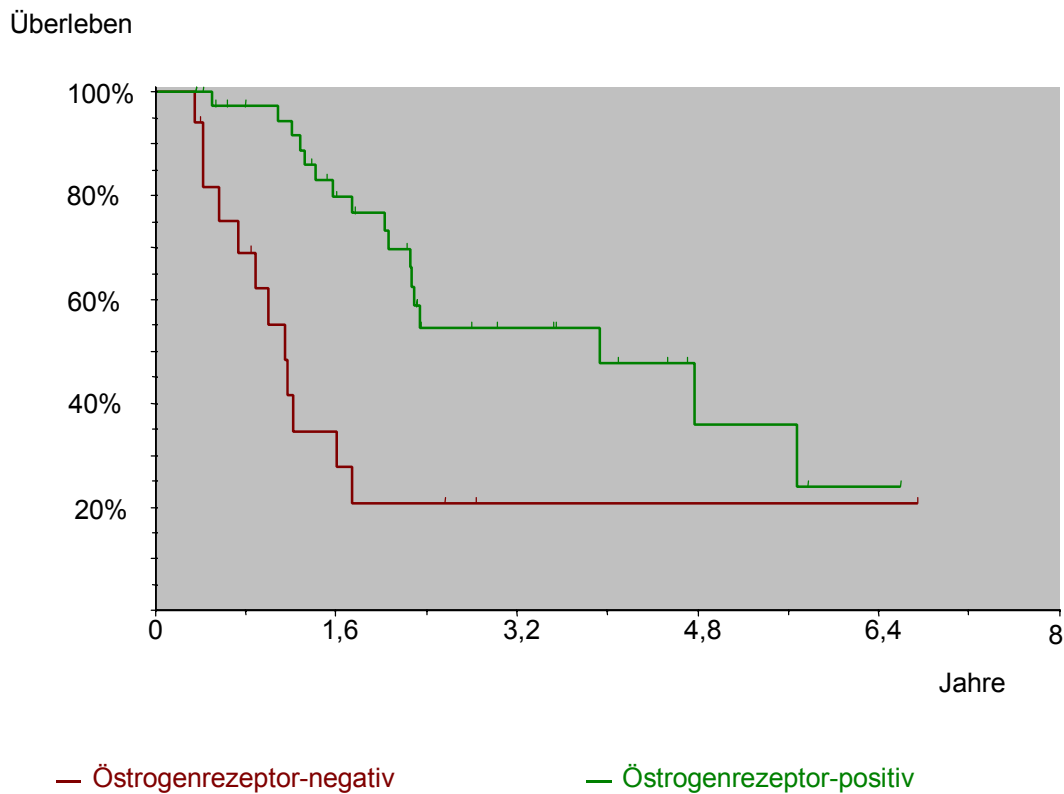


Abbildung 19: Absterbekurve in Abhängigkeit der nachgewiesenen Östrogenrezeptoren ($p=0,012$)

5.3.2 Therapiebezogene Parameter

5.3.2.1 ERD

Die Patientinnen wurden einmal täglich an fünf Tagen der Woche mit jeweils gleicher Strahlendosis bestrahlt.

Strahlendosen mit einer Fallzahl unter 10 Patientinnen wurden aufgrund der geringen Aussagekraft dabei nicht berücksichtigt.

Angeht der unterschiedlichen Tumorstadien erwies sich die Einzeldosis als nicht prognostisch relevant (Tabelle 11).

ERD Stadium	2,0 Gy	2,1 Gy	2,5 Gy
IIA	7,1 %	38,1 %	23,1 %
IIB	24,4 %	42,9 %	26,9 %
IIIA	33,9 %	14,3 %	38,5 %
IIIB	25,6 %	4,8 %	11,5 %
IV	8,9 %	0,0 %	0,0 %
Summen	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 11: Täglich applizierte Einzeldosis nach Tumorstadium

5.3.2.2 GRD

Die verabreichte Gesamtdosis hatte keinen Einfluss auf das Überleben; allerdings lag die Gesamtdosis bei den meisten Patientinnen bei 50 Gy (vergleiche Kapitel 5.1.2.1.3), die Anzahl der Patientinnen mit einer anderen Dosis war jeweils zu gering für eine aussagekräftige Statistik. Hierunter fielen auch Patientinnen, die lediglich deshalb eine höhere Gesamtdosis erhielten, um Bestrahlungsausfälle aufgrund von Gerätedefekten, Feiertagen o. Ä. auszugleichen.

5.3.2.3 Chemotherapie

Mit $p = 0,036$ lag die adjuvante Chemotherapie als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben im gerade noch statistisch signifikanten Bereich. Da die Indikationsstellung und Durchführung der Chemotherapie durch die zuweisenden gynäkologischen Kliniken erfolgt war, konnte anhand der strahlentherapeutischen Akten bei diesem historischen Kollektiv die Entscheidung für oder gegen eine chemotherapeutische Behandlung nicht mehr nachvollzogen werden. In Einzelfällen fand sich bei der erhobenen Anamnese der Hinweis, dass die Patientin eine Chemotherapie abgelehnt habe.

5.3.2.4 Antihormonelle Therapie

Begleitende und nach Ende der Radiatio weitergeführte antihormonelle Therapie erwies sich in unserem Kollektiv bezogen auf das Gesamtüberleben als nicht signifikant.

5.3.3 Patientenbezogene Parameter

5.3.3.1 Alter

Tabelle 12 zeigt die medianen Überlebenszeiten der verschiedenen Altersklassen.

Alter	Anzahl der Patientinnen	Medianes Überleben
< 35 a	N = 6	7 Jahre
35 – 39 a	N = 15	9,4 Jahre
40 – 44 a	N = 23	4,4 Jahre
45 – 49 a	N = 31	4,2 Jahre
50 – 54 a	N = 35	3,1 Jahre
55 – 59 a	N = 25	7,1 Jahre
60 – 64 a	N = 31	6,2 Jahre
65 – 69 a	N = 23	4,7 Jahre
70 – 74 a	N = 28	2,6 Jahre
75 – 79 a	N = 16	6,7 Jahre
80 – 84 a	N = 6	5,4 Jahre
>= 85 a	N = 1	0,7 Jahre
	N= 240	

Tabelle 12: medianes Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Therapiebeginn

Die univariate Analyse zeigte mit $p = 0,005$ zunächst eine Signifikanz des Alters bei Therapiebeginn als Prognosefaktor bezüglich des Überlebens. Berücksichtigte man jedoch dabei auch die Tumorstadien, erwies sich das Alter der Patientin nur noch im Stadium III als Prognosefaktor ($p \leq 0,025$, $n = 129$), während es sich in den Stadien II und IV als nicht signifikant zeigte.

Abbildung 20: medianes Überleben in Abhängigkeit des Alters

5.3.3.2 Menopausenstatus

Aus den vorliegenden Daten konnte der Menopausenstatus nicht sicher eruiert werden, weder aus dem Verlegungsbericht des zuweisenden Gynäkologen noch aus der vom Strahlentherapeuten erhobenen Anamnese. Daher musste leider auf eine Erfassung und Auswertung verzichtet werden.

5.3.3.3 Körperlicher Leistungszustand

Der Zustand der körperlichen Leistungsfähigkeit, in der Einteilung nach Karnofsky, hatte in diesem Kollektiv keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

6 Diskussion

6.1 Tumorbezogene Parameter

6.1.1 T-Stadium

Im Homburger Kollektiv waren Mammacarcinome jeden T-Stadiums vertreten, am häufigsten Tumoren im Stadium T2. Ein Vergleich mit der Weltliteratur ist in Tabelle 13 dargestellt. In den meisten Studien waren vor allem die kleineren Stadien vertreten. Wie aus der Tabelle ersichtlich, bildeten T1- und T2-Carcinome oft 80 bis 90 % der untersuchten und behandelten Tumoren. Da viele Arbeiten sich mit brusterhaltender Therapie des frühen Mammacarcinoms beschäftigten, wurde eine kleine Tumorgöße häufig vorausgesetzt, um in die jeweilige Studie aufgenommen zu werden. Dies ergab dann natürlich kein Bild über die tatsächliche Verteilung der Tumorgößen in der Bevölkerung. Aber auch im Homburger Kollektiv hatte ja, da es sich um ein Krankenhaus der Maximalversorgung handelt und in der vorliegenden Arbeit nur Patientinnen mit nachgewiesenem Lymphknotenbefall und durchgeführter Ablatio mammae erfasst wurden, bereits eine Selektion stattgefunden, wobei es hier zu einer Verschiebung zu fortgeschritteneren Tumoren hin kam. Diese Verschiebung von knapp 60 % T2-Tumoren in den 70er Jahren zu 60 % T4-Tumoren in den 90er Jahren zeigt eine deutliche Negativselektion, bedingt durch die zunehmenden Fortschritte der brusterhaltenden Therapie.

Bei den aufgelisteten Arbeiten mit auch Carcinomen größer als 5 cm handelte es sich entweder, wie bei ALPERT (3), BEDWINEK (11) und YEH (87), um zum Teil inoperable Tumoren beziehungsweise meist um Studien mit mammaablativer Therapie.

Ein Vergleich mit diesen Arbeiten (AUQUIER (7), JOENSUU (45), KIRICUTA (46), KROMAN (48), OVERGAARD (60), QUIET (63), SCHEIB (70), SCHULTZE (72), VALAGUSSA (82), VERONESI (84), YEOH (88)) zeigte einen höheren Anteil an fortgeschritteneren Tumoren bereits im Homburger Gesamtkollektiv und erst recht in der Gruppe der Patientinnen, die von 1990 bis 1998 therapiert wurden.

Was den Anteil der Mammacarcinome mit unbekannter Größe betrifft, so betrug dieser bei unserem Kollektiv knapp 3 %, wobei es sich hier um eine retrospektive Betrachtung handelt.

	T1	T2	T3	T4	Tx
Eigenes Kollektiv (1970-1998)	16,25 %	39,17 %	18,75 %	22,29 %	2,92 %
<i>Untergruppe 1990-1998</i>	7 %	16 %	16 %	60 %	
ALPERT (3)	29 %	38 %	17 %	17 %	
Oslo II Trial (AUQUIER (7))	19 %	74 %	7 %		
Stockholm I Trial (AUQUIER (7))	17 %	71 %	12 %		
BARTH (9)	37,5 %	62,5 %			
BEDWINEK (11)	2,2 %	2,8 %	15,3 %	79,8 %	
CALITCHI (14)	16 %	53 %	23 %	4 %	4 %
CALLE (15)	14 %	49 %	37 %		
CLARK (18)	49 %	27 %	7 %		17 %
CLARK (19)	47 %	21 %	5 %		27 %
DANOFF (21)	57,7 %	42,3 %			
DE LA ROCHEFORDIERE (22)	40 %	45 %	10 %	5 %	
DUBOIS (23)	66,5 %	33,4 %			
FOURQUET (32)	69,5 %	30,5 %			
FOWBLE (33)	58,0 %	41,4 %			0,6 %
FOWBLE (35)	59,0 %	41,0 %			
HEIDENREICH (41)	46,4 %	39,7 %	10,8 %	2,4 %	0,8 %
HELLMAN (42)	43 %	57 %			
JOENSUU (45)	41,8 %	44,7 %	13,2 %		
KIRICUTA (46)	24,6 %	32,6 %	8,6 %	7,6 %	26,5 %
KROMAN (48)	51,1 %	39,3 %	8,2 %		1,4 %

KURTZ (49)	51,4 %	19,7 %			28,9 %
OVERGAARD (60)	38 %	49 %	12 %		1 %
PALMER (62)	37 %	63 %			
QUIET (63)	46 %	46 %	8 %		
SCHEIB (70)	27,4 %	49,1 %	14,2 %	6,6 %	2,8 %
SCHULTZE (72)	37,6 %	45 %	6 %	9,6 %	
STROM (77)	3,7 %	10,9 %	41,5 %	42,0 %	1,9%
VALAGUSSA (82)	8,7 %	77,9 %	13,4 %		
VERONESI (83)	11,9 %	76,5 %	11,6 %		
VERONESI (85)	47,5 %	43,2 %	5,2 %		4,1 %
YEH (87)	88,1 %			11,9 %	
YEOH (88)	80,7 %		19,3 %		

Tabelle 13: Vergleich der T-Stadien mit Weltliteratur

6.1.2 N-Stadium/Lymphknotenbefall

Befallene Lymphknoten waren Voraussetzung zur Aufnahme in diese Arbeit. Insofern fand hier bereits eine Selektion statt. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass in vielen Arbeiten das Ausmaß des Lymphknotenbefalls auch schon ein Eintrittskriterium darstellte, dort also auch schon eine Selektion vorgenommen worden war. Ein weiteres Problem bei dem folgenden Vergleich in Tabelle 14 lag darin, dass viele Autoren nur zwischen N- (= keine Lymphknoten befallen) und N+ (= Befall von Lymphknoten) unterschieden, ohne eine weitere Differenzierung innerhalb des positiven N-Stadiums vorzunehmen. Zum Teil (z. B. FOURQUET (32), RUTQVIST (67)) waren diese Angaben auch nur klinisch, ohne histologische Sicherung.

In der Arbeit von YEH (87), die sich nur mit dem klinischen Stadium T4 befasst, zeigte sich der Unterschied zwischen klinisch N0 (51 %) und pathologisch N0 (17 %). Gerade der Vergleich mit dieser Arbeit unterstreicht die Negativselektion unserer Patientengruppe. Selbst bei YEHs (87) insgesamt deutlich höheren Tumorgößen fand sich kein so fortgeschrittener Lymphknotenbefall.

	N0	N1	N2	N3
Eigenes Kollektiv (1970-1998)	0 %	65 %	33 %	2 %
<i>Untergruppe 1990-1998</i>	0 %	0 %	53 %	47 %
ALPERT (3)	59 %	21 %	12 %	8 %
BARTH (9)	53 %			
BEDWINEK (11)	35 %	32 %	14 %	19 %
DANOFF (21)	72 %	28 %		
DUBOIS (23)	70,4 %	29,5 %		
FOURQUET (32)	78 %	22 %		
GEISLER (37)	57,9 %	36,8 %		
HEIDENREICH (41)	52 %	48 %		
HELLMAN (42)	75 %	25 %		
HERBOLSHEIMER (43)	41 %	47 %	11 %	1 %
JOENSUU (45)	57 %	43 %		
KIRICUTA (46)	40 %	44 %		
KROMAN (48)	49,1 %	49,2 %		
REGNIER (65)	18 %	54 %		
RUTQVIST (67)	76 %	24 %		
SCHULTZE (72)	44 %	42 %	6 %	2 %
SILVERSTEIN (75)	37 %	63 %		
STROM (77)	26 %	29 %	37 %	8 %
TOONKEL (79)	19 %	81 %		
VERONESI (83)	47 %	53 %		
YEH (87)	17 %	49 %	34 %	

Tabelle 14: Vergleich der N-Stadien mit Weltliteratur

Inzwischen ist es Standard, bei positiven axillären Lymphknoten die Tiefe des Befalls anzugeben. In unserem Kollektiv, das Patientinnen mit Erstdiagnose eines Mammacarcinoms zwischen 1970 und 1998 umfasst, waren die befallenen Level

lange Zeit nicht angegeben. Was aber dem Bericht der Pathologie zu entnehmen versucht wurde, war die Anzahl der befallenen und der untersuchten Lymphknoten.

Befallene Lymphknoten:	0	1-3	>=4
Eigenes Kollektiv	0 %	42 %	58 %
BARTH (9)	53 %	30 %	17 %
DANFORTH (20)	52 %	32 %	16 %
DANOFF (21)	72 %	21 %	7 %
FISHER (26)	49 %	25 %	26 %
FLETCHER (31)	28 %	35 %	37 %
FOWBLE (35)	69 %	24 %	7 %
GEISLER (37)	57,9 %	22,3 %	14,5 %
KROMAN (48)	49,1 %	30 %	19,3 %
MATTHEWS (55)	78 %	11 %	6 %
MONTAGUE (56)	64 %	23 %	13 %
NOYES (59)	34 %	27 %	39 %
NOYES >30 a (59)	30 %	34 %	36 %
OVERGAARD (60)	10 %	58 %	33 %
REGNIER (65)	18 %	14 %	12 %
ROSEN (66)	60 %	19 %	21 %
SARRAZIN (68)	65 %	25 %	9,5 %
STROM (77)	14 %	19 %	34 %
TAPLEY (78)	28 %	35 %	37 %
UEMATSU (80)	19 %	36 %	37 %
VALAGUSSA (82)	47 %	27 %	25 %
VERONESI (84)	50 %	29 %	10 %
VERONESI (85)	0 %	54 %	46 %

Tabelle 15: Vergleich der Anzahl der befallenen Lymphknoten mit Weltliteratur

Tabelle 15 zeigt, dass in der vorliegenden Arbeit im Schnitt mehr Lymphknoten Tumorbefall aufwiesen als in den zum Vergleich herangezogenen Publikationen. Hier gilt es zu bedenken, dass in unserem Kollektiv zum Einen Patientinnen mit negativer Axilla nicht aufgenommen waren und zum Anderen in etwa 38 % der Fälle keine Angaben zur Anzahl der befallenen Lymphknoten vorlagen.

Was bei der Betrachtung der Anzahl der befallenen Lymphknoten von Bedeutung war, war die Anzahl der entnommenen Lymphknoten. Nach internationalen Leitlinien sollten wenigstens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden, um den Axillastatus mit ausreichender Sicherheit richtig beurteilen zu können, bei positivem Befall die gesamten Lymphknoten aus Level I und II (im Mittel 18 Lymphknoten), um die operative Radikalität zu gewährleisten. Im Durchschnitt waren in unserem Kollektiv 10 Lymphknoten entfernt worden, und zwar in den 70er Jahren 2 Lymphknoten, in den 80er Jahren 9 und von 1990 bis 1998 im Mittel 18 Lymphknoten.

Bei KIRICUTA (46) (Erfassungszeitraum von 1979 bis 1988) fanden sich bei N+-Status im Median 2 befallene bei 7 untersuchten Lymphknoten. Von 1982 bis 1990 wurden in einem Protokoll der Danish Breast Cancer Cooperative Group (OVERGAARD (60)) 1375 Patientinnen mit Mammacarcinom im Stadium II-III erfasst. Hier wurden bei 60 % weniger als 8 Lymphknoten entfernt, bei 40 % ≥ 8 Lymphknoten. In der Breast Unit in Athen wurden von 1992 bis 1997 600 Patientinnen mit primärem Mammacarcinom behandelt, die Anzahl der entnommenen Lymphknoten lag zwischen 8 und 38, im Mittel 14 (MARKOPOULOS (54)).

QUIET (63) berichtete von 826 Patientinnen, die von 1927 bis 1984 an der Universität Chicago behandelt wurden. Dort wurden in den Jahren 1927 bis 1944 im Mittel 5, von 1945 bis 1959 14, von 1960 bis 1969 22 und danach im Mittel 30 Lymphknoten entnommen.

Bei 5125 Patientinnen des Oklahoma Health Sciences Center - Tulsa Breast Cancer Registry mit Ablatio mammae im Zeitraum von 1965 bis 1993 ((GEISLER (37)) wurden im Mittel 21,9 Lymphknoten untersucht.

Auch von FOWBLE (33) gibt es eine Publikation, in der im Zeitraum von 1970 bis 1986 bei über 80 % der Axilladissektionen mehr als 9 Lymphknoten entnommen worden waren.

UEMATSU (80) betrachtete 292 Patientinnen, wovon bei 69 % in den Jahren 1975 bis 1985 mehr als 10 Lymphknoten untersucht worden waren.

Der signifikante Anstieg der Anzahl der entnommenen Lymphknoten in unserem Kollektiv von 1970 bis 1998 zeigt die Entwicklung in Diagnostik und Therapie des Mammacarcinoms in der 2. Hälfte des vergangenen Jahrhunderts mit der zunehmenden Bedeutung internationaler Leitlinien für die behandelnden Ärzte.

6.1.3 M-Stadium

Patientinnen mit bereits metastasiertem Mammacarcinom wurden nur selten in Studien aufgenommen. Im gesamten Krankengut an der Medizinischen Hochschule Hannover von 1970 bis 1978 lagen bei 3,4 % der Patientinnen mit Mammacarcinom bereits Fernmetastasen vor (HEIDENREICH (41)). Im Patientengut der Strahlentherapie Würzburg (KIRICUTA (46)) von 1979 bis 1988 waren 1,8 % M1-Patientinnen enthalten. YEH (87) untersuchte 47 fortgeschrittene Mammacarcinome, davon lagen bei 25 % bereits Fernmetastasen vor.

Somit lag das Homburger Gesamtkollektiv mit 6,25 % Fernmetastasen bei Primärtherapie über den Daten der Weltliteratur. In der Untergruppe der von 1990 bis 1998 erstdiagnostizierten Patientinnen betrug der Anteil mit primärer Fernmetastasierung sogar knapp 20 %.

6.1.4 Stadium

Tabelle 16 bietet einen Überblick über die (zum Teil klinischen) Stadienverteilungen in ausgewählten Arbeiten der Weltliteratur. Da in der vorliegenden Arbeit Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ausgeschlossen waren, konnte Stadium I nicht besetzt werden. Dagegen wurden niedrige Stadien aus schon genannten Gründen bei vielen Autoren als Eingangsvoraussetzung für ihre Arbeit gefordert. So fällt im Vergleich mit dem eigenen Kollektiv vor allem der sonst deutlich niedrigere Prozentanteil von Stadium III sowie der häufige Ausschluss von Stadium IV auf.

Stadium	I	II	III	IV	Unbek.
Eigenes Kollektiv	0 %	38 %	54 %	6 %	2 %
APPELQVIST (5)	25,2 %	50,6 %	16,9 %	7,4 %	
DUBOIS (23)	58,9 %	41,1 %			
FRIEDL (36)	22,5 %	41,3 %	3,8 %	8,2 %	24,2 %
GEISLER (37)	28,8 %	37,0 %	8,1 %		18,5 %
HAFFTY (40)	65 %	35 %			
HEIDENREICH (41)	30,9 %	49,5 %	13,5 %	5,4 %	0,8 %
HOST (44)	62,9 %	34,7 %			2,4 %
KIRICUTA (46)	14,9 %	31,6 %	17,1 %	1,8 %	34,6 %
LYTHGOE (52)	69,9 %	30,1 %			
MARCIAL (53)	85,1 %		9,6 %	5,3 %	
NOBLER (58)	46,3 %	44,2 %	9,5 %		
REGNIER (65)	16,1 %	57,6 %	24,1 %		2,2 %
SILVERSTEIN (75)	44 %	50 %	6 %		
STRENDER (76)	11,6 %	77,1 %	11,3 %		
TOONKEL (79)	19 %	54 %	26 %		
UEMATSU (80)	1,6 %	57,9 %	25,9 %		14,6 %
WALLGREN (86)	14,6 %	73,1 %	12,3 %		

Tabelle 16: Vergleich der klinischen Stadienverteilung mit Weltliteratur

6.1.5 Grading

Zum Tumorgrading fanden sich in der Weltliteratur nur wenig Angaben.

Im eigenen Patientengut ergab sich ein niedriger Anteil an gut differenzierten Tumoren (1,25 % G1), bei 40 % konnten keine Angaben erhoben werden. Dem entsprachen in etwa die Zahlen von KIRICUTA (46) mit 2 % G1-Tumoren und 62 % Gx. Allerdings wiesen in unserem Kollektiv 10 % der Frauen einen undifferenzierten Tumor auf, bei KIRICUTA (46) 1 %. In einer Arbeit von SCHULTZE (72) über 218

Mammacarcinompatientinnen an der Kieler Universität in den Jahren 1990 und 1991 lag in 2 % der Fälle ein niedriges Grading vor, 37 % G2 und 22 % G3; bei nahezu 40 % gab es keine Angaben.

Bei ANDRY (4) und OVERGAARD (60) zeigte sich mit 18 % bzw. 24 % G1- und 27 % bzw. 44 % G2-Tumoren ein höherer Anteil an besser differenzierten Mammacarcinomen, bei 30 % bzw. 17 % der Patientinnen fehlten Angaben zum Grading. MARKOPOULOS (54) gab G1 in 22 % an, G2 in 53 % und G3 in 25 % der Fälle bei T1-Tumoren an. Eine ähnliche Verteilung ergab sich bei KROMAN (48) mit 23 % G1-Tumoren, wobei hier keine Unterscheidung zwischen G2 und G3 vorgenommen worden war.

Mit 36 % G1- und 38 % G2-Tumoren bei vollständigen Angaben war dies bei JOENSUU (45) noch deutlicher.

Somit fällt im untersuchten Homburger Patientenkollektiv zum Einen ein höherer Anteil an gering differenzierten Mammacarcinomen auf. Zum Anderen zeigt sich mit 34 % Gx in den 70er Jahren zu 1 % Gx in den 90er Jahren auch beim Grading wieder die verbesserte Diagnostik, während in der oben zitierten Arbeit von SCHULTZE (72) noch 1991 bei 40 % der Patientinnen der Differenzierungsgrad unbekannt war.

6.1.6 Hormonrezeptoren

Die Bestimmung der Hormonrezeptoren im Tumorgewebe erfolgte bei Erstdiagnose unserer Patientinnen noch nicht routinemäßig. Erst in den 80er Jahren waren 60 % der Carcinome auf Hormonrezeptoren untersucht worden, in den 90er Jahren 87 %. In der Gesamtbetrachtung ab 1970 ergibt sich damit ein Untersuchungsgrad von 57 %.

In Relation zu Daten der Weltliteratur aus identischer Zeit war die Bestimmungsrate in unserem Patientinnenkollektiv damit noch recht hoch (vergleiche Abbildung 21). Die meisten angegebenen Autoren haben sich mit Daten aus den 80er Jahren befasst. Durch eine Rezeptorbestimmungsrate von über 50 % schon in den 70er Jahren fallen ANDRY (4) und ROSEN (66) auf.

Bei der Arbeit von ZIELINSKI (89) aus dem Jahre 1985 handelte es sich um eine ausgewählte Kontrollgruppe zum Vergleich des Hormonrezeptorstatus, hier fehlten keine Angaben. Bei den meisten übrigen Autoren war die Zahl des unbekannten

Status ebenso wie in der vorliegenden Arbeit so hoch, dass weitere statistische Auswertungen nicht korrekt wären.

Abbildung 21: Bestimmungsrate der Hormonrezeptoren im Vergleich mit Weltliteratur

6.2 Therapiebezogene Parameter

6.2.1 Bestrahlungstechnik

Im Homburger Kollektiv wurde zu Beginn des Erhebungszeitraumes (1970 – 1979) am häufigsten Elektronenbewegungsbestrahlung auf die Thoraxwand mit Stehfeldbestrahlung von Axilla, Supraclavicular- und Retrosternalraum verwandt, gegen Ende des Erhebungszeitraumes (19190 – 1998) erfolgte weitgehend die sogenannte Zangenbestrahlung. Es gab jedoch auch zahlreiche Variationen. Auch in der Weltliteratur fanden sich innerhalb der betrachteten Patientengruppen unterschiedliche Bestrahlungstechniken.

Bei ALPERT (3) wurde von 1957 bis 1976 nach brusterhaltender Operation eine Cobalt 60-Radiatio auf Brustwand mit Boostung der Tumorregion, Axilla und Supraclaviculargebiet verabreicht.

Im ersten Teil der Oslo-Studie (HOST (44)) wurde mit Röntgenstrahlen gearbeitet, in der zweiten Serie von 1968 bis 1972 wurden die Patientinnen postablativ ebenfalls mit Cobalt 60 bestrahlt bei unterschiedlichen Bestrahlungsfeldern. An der Kieler Universitätsklinik erfolgte laut SCHULTZE (72) nach Ablatio die Bestrahlung der lokoregionären Lymphabflusswege in Supraclavikulargrube und Parasternalregion über ventrale Einzelstehfelder, die laterale Thoraxwand sowie Axilla wurden über isozentrisch opponierende Stehfelder therapiert. Die Radiatio wurde ausschließlich mit Cobalt-60-Photonen durchgeführt, im Bereich der Narbenregion erfolgte eine zusätzliche Aufsättigung des Tumorbettes mittels 6- bis 10-MeV-Elektronen.

REGNIER (65) berichtete im Untersuchungszeitraum von 1969 bis 1975 von zwei tangentialen Feldern für die abladierte Brustwand sowie Gegenfeldbestrahlung von Subclavicular- und Axillaregion, darüber hinaus von einem Stehfeld auf den cranialen Teil der Mammaria-interna-Kette.

In der Stockholm-Studie (RUTQVIST (67)) wurden im Studienarm mit postoperativer Radiatio in den 70er Jahren ebenfalls Brustwand, Axilla, Supraclavikulargrube und Mammaria-interna-Lymphknoten mit Photonen bestrahlt.

Bei UEMATSU (80) (1975-1985) fand sich bei 97 % der Patientinnen eine 3-Felder-Photonen-Bestrahlung von Brustwand, vorderer Axilla und Supraclaviculargebiet.

Im Westmead Hospital (UNG (81)) bestand die postoperative Strahlentherapie in den 80er Jahren aus Zange mit Axilla- und Supra-Bestrahlung.

FLETCHER (30) sah 1980 die postoperative Radiatio nach Ablatio indiziert bei zentralem oder innerem Tumorsitz oder positivem Lymphknotenbefall. Er empfahl für die Thoraxwand ein Elektronenstehfeld oder, wenn keine Elektronen verfügbar waren oder die Muskellappen zu dick, tangentielle Felder mit Cobalt 60. Zusätzlich sollten die Lymphabflusswege eine Elektronenbestrahlung erfahren.

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (SAUER (69)) gibt als klinisches Zielvolumen nach Mastektomie die ursprünglich von der Brust bedeckte Thoraxwand einschließlich der Narbe an, ein Lungensaum von möglichst nicht größer als 2 cm könne dabei mitbestrahlt werden. Bei metastatischem Befall der Achsellymphknoten, zentralem Tumorsitz oder in den beiden inneren Quadranten, insbesondere wenn T3/T4-Karzinome, Multizentrität, ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa oder Gefäßeinbrüche, Alter < 35 Jahre oder ein undifferenzierter Tumor vorliegen, wird eine zusätzliche parasternale Bestrahlung mit Zielvolumen der Lymphknoten in den ersten fünf Interkostalräumen empfohlen, bei kardialen Risiken vorzugsweise mit Elektronen. Für die Radiatio der supraklavikulären Lymphknoten und der Axillenspitze einigte man sich auf die Indikationen Befall der Achsellymphknoten oder besonders hohes Risiko für einen klinisch okkulten Befall des medialen sowie axillär apikalen Lymphabflussgebietes (z. B. Tumorsitz bei 12.00 Uhr).

6.2.2 Dosis

Die meisten unserer Patientinnen wurden nach der Ablatio an der Thoraxwand mit 50 Gy Gesamtdosis bei einer täglichen Bestrahlung mit 2 Gy behandelt, und zwar in allen 3 Untergruppen. Dies entsprach auch weitgehend dem internationalen Bestrahlungsregime (z. B. REGNIER (65), SCHULTZE (72), UNG (81)) sowie den Empfehlungen im 1980 erschienenen „Textbook of Radiotherapy“ von FLETCHER (30). Auch der Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie (SAUER (69)) von 2001 empfiehlt eine Referenzdosis von 50,4 Gy (50 Gy) bei täglicher Einzeldosis von 1,8 Gy (2 Gy) an fünf Tagen pro Woche. Auch wenn in unserem Gesamtkollektiv bereits 70 % der Patientinnen mit 25 Einzeldosen à 2 Gy behandelt wurden, zeigt der Vergleich der verschiedenen Therapiejahrzehnte eine konsequentere Orientierung an Leitlinien, so dass in den 90er Jahren schließlich alle Patientinnen die gleiche Einzeldosis erhielten und immerhin 92 % die gleiche Gesamtdosis. Dies bietet

zuverlässigere Grundlagen für weitere Studien und eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

6.2.3 Adjuvante Therapie

Tamoxifen als adjuvante antihormonelle Therapie und Chemotherapie nach dem CMF-Regime oder mit doxorubicinhaltigen Schemata wurden auch in der Weltliteratur am häufigsten verwendet (z. B. UEMATSU (80), UNG (81), RUTQVIST (67)).

FRIEDL (36) fand in unselektiertem Patientengut bei der Hälfte der Mammacarcinompatientinnen eine adjuvante Hormontherapie, also deutlich häufiger als in der vorliegenden Arbeit.

Der zunehmende Einsatz adjuvanter Therapien im Laufe der Zeit weist auf die inzwischen längst selbstverständliche gute onkologisch-interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Abteilungen und die Etablierung multimodaler Therapiekonzepte hin. Dabei muss auch berücksichtigt werden, dass mit der zunehmenden ausgesprochenen Negativselektion der mittels Ablatio und Radiatio therapierten Mammacarcinome hin zu fortgeschrittenen Tumorstadien vermehrt nur palliative Intentionen hinter den Therapieansätzen stehen konnten.

6.3 Patientenbezogene Parameter

6.3.1 Alter

Im untersuchten Kollektiv lag das Alter der Patientinnen bei Therapiebeginn hauptsächlich zwischen 40 und 74 Jahren. In der Weltliteratur findet man nur bei wenigen Autoren detaillierte Angaben über die Altersverteilung. Tabelle 17 gibt darüber einen Überblick. Die Häufigkeiten im eigenen Kollektiv beziehen sich dabei auf das Alter bei Therapiebeginn, die übrigen auf das Alter bei Diagnosestellung.

	< 35 a	35 – 39 a	40 – 44 a	45 – 49 a	50 – 54 a	55 – 59 a	60 – 64 a	65 – 69 a	70 – 74 a	75 – 79 a	80 – 84 a	>= 85 a
eig. Kollektiv	2,5%	6,3%	9,6%	12,9%	14,6%	10,4%	12,9%	9,6%	11,7%	6,7%	2,5%	0,4%
ADAMI (1)	4,8%		7,5%	11,5%	11,5%	11,8%	25,4%		19,9%		7,6%	
ADAMI (2)	1,6%	2,8%	6,1%	10,1%	10,5%	11,2%	12,4%	12,8%	11,9%	9,9%	10,5%	
CLARK (19)	7,0%	17,0%		24,0%		23,0%		19,0%		10,0%		
DUBOIS (23)	19,9%		28,8%		28,1%		16,6%		6,6%			
HAFFTY (40)	37,0%				63,0%							
HEIDENREI CH (41)	7,9%		20,5%		25,3%		25,1%		15,8%		5,4%	
Harvard (nach KURTZ (50))	7,9%	42,8%			32,7%			16,6%				
KURTZ (49)	6,5%	8,0%	14,8%	19,0%	15,1%	12,1%	9,5%	7,9%	7,2%			
Marseille (nach KURTZ (50))	6,5%	41,7%			36,7%			15,1%				
MATTHEWS (54)	9,7%	25,4%			64,9%							
PALMER (62)	10,6%		24,9%		29,8%		34,6%					
QUIET (63)	38,0%				12,0%	50,0%						
SCHULTZE (72)	19,7%				30,3%		11,9%	20,2%	9,6%	5,5%	2,8%	

Tabelle 17: Vergleich der Altersverteilung mit Weltliteratur

6.3.2 Menopausenstatus

In Arbeiten von REGNIER (65), VERONESI (83), GEISLER (37), VALAGUSSA (82) und ANDRY (4) befanden sich vor allem postmenopausale Frauen, während bei UNG (81) das Verhältnis zu prämenopausalen Patientinnen ausgeglichen war.

In unserem Kollektiv lagen leider keine Angaben zum Menopausenstatus vor.

6.3.3 Akutnebenwirkungen

BENTZEN (12) fordert eine Erhebung der Sofortreaktionen am Ende der Behandlung nach einer 4-Punkte-Skala, aber Angaben fanden sich in der Literatur selten, so dass eine Standortbestimmung unserer Werte nicht möglich war. UNG (81) berichtete in einer Arbeit über 64 Patientinnen mit postoperativer Bestrahlung von dem Auftreten einer feuchten Desquamation in 31 % der Fälle, damit weit über unseren Ergebnissen, allerdings hatten sich alle Patientinnen auch einer Chemotherapie unterzogen. Betrachtet man in unserem untersuchten Patientengut die Häufigkeit der Sofortreaktionen am Therapieende, so zeigt sich im Vergleich in der Gruppe der 1990 bis 1998 therapierten Patientinnen insgesamt ein Rückgang an schwereren Akutnebenwirkungen (z. B. feuchte Desquamationen von 21 % auf 6 %), trotz eines zunehmenden Einsatzes adjuvanter Chemotherapien. Dies wurde durch konsequentere Hautpflege und verbesserte Dosisplanung an der Haut erreicht.

	UNG (81)	Eigenes Kollektiv
Anzahl n	64 (100 %)	240 (100 %)
Keine Hautveränderung		55 (23 %)
Hautrötung		69 (29 %)
Trockene Desquamation		86 (36 %)
Feuchte Desquamation	20 (31 %)	28 (12 %)
Ulceration		2 (0,8%)

Tabelle 18: Vergleich der akuten Strahlenreaktionen

6.3.4 Spätnebenwirkungen

ARRIAGADA (6) untersuchte die Therapiekomplicationen bei 372 Mammacarcinom-Patientinnen, die sich einer alleinigen Bestrahlung des Tumors, der Thoraxwand und der Axilla unterzogen hatten, er unterschied zwischen Hautveränderungen, Rippenläsionen, Schulterkomplikationen, Lungenveränderungen, neurologischen Defiziten und Armödem. In unserer Arbeit wurden Lymphödeme des Armes und Hautveränderungen dokumentiert. Dies waren neben Schulterkomplikationen auch die bei ARRIAGADA (6) am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen, und zwar geringfügige Hautveränderungen bei 53 %, mittlere und schwerere bei jeweils 2 % der Patientinnen, Armödeme unterschiedlichen Ausmaßes bei insgesamt 11 % der Patientinnen, Schulterprobleme bei 17 %. Ein Vergleich zeigt ein höheres Auftreten von Lymphödemem (51 %) und deutlicher ausgeprägten Hautveränderungen (25 % Teleangiektasien, 2,6 % Ulcera) in unserem Kollektiv. Es muss dabei aber berücksichtigt werden, dass die Homburger Patientinnen sich vorher alle einer operativen Entfernung der tumor betroffenen Mamma sowie auch meist der Axilla unterzogen hatten, so dass es zu einer erhöhten therapiebezogenen Nebenwirkungsrate kam. Darüber hinaus sind in unserem Kollektiv verschiedene Bestrahlungstechniken und –arten angewandt worden mit unterschiedlichem Verhalten im Bereich der Haut (Elektronen, Photonen).

CHRISTENSEN (17) verglich nach operativer Tumorentfernung das Auftreten von Armödemem in einer randomisierten Studie. Dabei wurden Axilladisektion und –sampling – jeweils mit und ohne Axillabestrahlung – gegenübergestellt. Die Häufigkeit des Auftretens von Lymphödemem war in beiden Studienarmen gleich, jedoch zeigten sich die Ödeme bei radikaler Axillasanierung in einem signifikant stärkeren Ausmaß. Die Häufigkeit lag in dieser Arbeit mit 95 % deutlich über unseren Ergebnissen.

BRORSON (13) hingegen ging von einer Ödemhäufigkeit von 38 % nach chirurgischer und radiotherapeutischer Behandlung der Axilla aus.

Diese Zahl wurde auch in einer Arbeit von CALITCHI (14) bestätigt, bei GÖLTNER (38) waren 42 % der Frauen betroffen, bei SEGERSTRÖM (73) 43 %, bei SCHÜNEMANN (71) 59 %. UNG (81) berichtete von 40 % Lymphödemem (27 % leicht, 13 % schwer), YEOH (88) von 59 %.

REGNIER (65) evaluierte die Spätnebenwirkungen von 787 Patientinnen nach Ablatio und Telecobaltbestrahlung, knapp 7 % cutane und subcutane Veränderungen sowie 8,7 % schwerwiegende Lymphödeme wurden beschrieben, allerdings waren Lymphödeme kleineren Ausmaßes nicht erfasst worden. Ebenso bei UEMATSU (80), der 5,8 % Armödeme mäßigen und schwerwiegenden Ausmaßes erwähnte. OZASLAN (61) berichtet von einer Häufigkeit von 28 %.

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie fordert in einer gemeinschaftlichen Stellungnahme von 2001 (SAUER (69)) als Qualitätskriterium der modifiziert radikalen Mastektomie ein Auftreten eines Lymphödems des Arms von mehr als 2 cm Umfangsdifferenz bei nicht mehr als 20 % der Patientinnen; in derselben Arbeit wird das Risiko für das Auftreten von chronischen Strahlenfolgen mit kleiner 2 bis 5 % beziffert.

Der deutliche Rückgang an schwerwiegenderen Spätfolgen in unserem Kollektiv von 1970 bis 1998 wurde schon in Kapitel 5.1.3.2 demonstriert. Betrachtet man nur die Patientinnen aus dem letzten Erhebungszeitraum (1990 – 1998), so zeigten 28 % ein Lymphödem nach Axilladisektion und Radiatio und 11 % Teleangiektasien. Zu Spätulcerationen war es in dieser Untergruppe nicht mehr gekommen.

6.4 Überleben und Tumorverhalten

Im Homburger Kollektiv betrug die 10-Jahresüberlebensrate für alle Tumorstadien 37 %, bei LYTHGOE (52) wurde sie bereits im Stadium II mit 31 % angegeben.

Dagegen zeigten REGNIER (65), OVERGAARD (60) und UEMATSU (80) mit Zahlen von 51 %, 45 % bzw. 48 % bessere Überlebensraten als unser Kollektiv, doch bei uns waren vermehrt fortgeschrittenere Tumoren vorhanden als bei den drei genannten Autoren. Am häufigsten war bei uns das UICC-Stadium III vertreten, damit war unser Kollektiv mit TOONKELS (79) 10-Jahresüberlebensrate von 38 % für Stadium III vergleichbar.

Bei VALAGUSSA (82) betrug die 10 Jahresüberlebensrate nach Mammaablatio ohne postoperative Strahlentherapie insgesamt 59,7 %, bezogen nur auf Patientinnen mit nachgewiesenem Lymphknotenbefall 39,6 %, aber dabei waren die Tumorgrößen deutlich geringer als in unserem Kollektiv. Das gleiche galt für VERONESI (83) mit einer 10-Jahresrate für N+ von 40,6 % und für FISHER (27) mit 39 %. Bei GEISLER (37) wurde das 10-Jahresüberleben für N0 mit 64 - 67 %, für N+ mit 33 - 54 % angegeben. Nach einer Arbeit von MONTAGUE (56) lebten nach 10 Jahren noch 47 % der Patientinnen mit positivem Axillastatus, hier lagen keine Angaben zu den Tumorgrößen vor, jedoch waren insgesamt weniger Lymphknoten befallen als bei unseren Patientinnen. Ohne Differenzierung der Tumorgrößen berichtete FLETCHER (29) von einer Gesamtüberlebensrate nach 10 Jahren von 56 %.

Bei klinischem N0-Stadium kam CLARK (19) auf 58 %, bei Mammacarcinomen in vor allem frühen Stadien gab HAFFTY (40) eine 10-Jahresüberlebensrate von 67 % an. Angesichts des bei uns doch höheren Anteils an fortgeschrittenen Tumoren konnten im Vergleich zur Weltliteratur keine relevanten Unterschiede im Langzeitüberleben gefunden werden.

Aufgeschlüsselt nach dem Zeitpunkt der Ersttherapie lag die 10-Jahresüberlebensrate der Patientinnen von 1970 – 1979 bei 73 %, von 1980 – 1989 bei 32 %, und von den Patientinnen des Zeitraumes 1990 bis 1998 mit 60 % T4-Tumoren lebte nach 10 Jahren keine mehr.

In Studien mit kürzerem Follow up wurde häufig das 5-Jahresüberleben berechnet.

Bei JOENSUU (45) lag es bei 69 %, in diesem Kollektiv waren metastasierte Mammacarcinome primär ausgeschlossen, mehr als die Hälfte wies keinen

Lymphknotenbefall auf. LYTHGOE (52) gab Raten von 74 % im Stadium I und 55 % im Stadium II an. Bei FLETCHER (29) fanden sich bei in zwei Drittel der Fälle nachgewiesenem Axillabefall 71 %. MONTAGUE (56) berichtete von einem 5-Jahresüberleben bei N+ von 67 %, FISHER (27) von 58 %, UNG (81) und REGNIER (65) von jeweils 65 % für ihre gesamten Kollektive. Ähnliche Werte wiesen UEMATSU (80) und OVERGAARD (60) mit 67 % bzw. 63 % auf. GEISLER (37) gab bei 58 % negativem Lymphknotenstatus an, dass nach diesem Zeitraum noch 68 bzw. 82 % der Patientinnen lebten (je nach Therapie). Das 5-Jahresüberleben bei 1504 Patientinnen in einer Arbeit von CLARK (19) ohne nachgewiesenen Lymphknotenbefall betrug 77 %, bei SCHULTZE (72) mit knapp der Hälfte N0 79,8 %. Bei Überwiegen von klinischem Stadium I errechnete HAFFTY (40) eine Rate von 83 %. Bei TOONKEL (79) fanden sich wieder Werte getrennt nach Tumorstadium, im Stadium II lebten nach 5 Jahren noch 71 % der Patientinnen, im Stadium III noch 51 %. HEIDENREICH (41) gab im Stadium II eine Rate von 64,5 %, im Stadium III von 43,5 % an. Hinsichtlich unserer Daten gilt das gleiche wie für das Langzeitüberleben, aufgrund der weiter fortgeschritteneren Tumoren bei unseren Patientinnen ist das 5-Jahresüberleben von 49 % mit der Weltliteratur vergleichbar. Auch hier zeigen sich wieder je nach Erhebungszeitraum deutliche Unterschiede von 88 % von 1970 bis 1979, 60 % von 1980 bis 1989 und 35 % von 1990 bis 1998.

Tabelle 19 zeigt einen Vergleich zum lokalen Tumorverhalten nach 5 Jahren. Die Daten von APPELQVIST (5) beziehen sich auf mastektomierte, zum Teil nicht nachbestrahlte Tumoren in den Stadien I und II innerhalb einer Follow-up-Zeit von maximal 8 Jahren. Auch bei den Tumoren im Stadium III und IV bei BEDWINEK (11) fehlt die Angabe zum exakten Zeitraum, ebenso bei KIRICUTA (46), der über das Verhalten nicht-metastasierter Mammacarcinome innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von im Mittel 66 Monaten berichtet. Bei FISHER (27) und HEIDENREICH (41) handelt es sich vorwiegend um kleine Tumoren, häufig ohne nachgewiesenen Lymphknotenbefall, hingegen bei KLEFSTRÖM (47), OVERGAARD (60) und STROM (77) um mindestens T3-Stadium. Einschlusskriterium bei OVERGAARD (60) war ein Patientenalter unter 70 Jahre.

Die Rezidivrate bei Beobachtungszeiträumen unter 5 Jahren sind sehr kritisch zu werten, zum Einen auf Grund der schwierigen Vergleichbarkeit ungleich langer

Follow up-Zeiten, zum Anderen sind auch Lokalrezidive nach mehr als 5 Jahren nicht ungewöhnlich (vgl. FLETCHER (30), S. 533).

	Lokalrezidiv	Lk-Rezidiv	Fernmetastasen
Eigenes Kollektiv (empirisch)	20 %	13 %	51 %
<i>Untergruppe 1990-1998</i>	15 %	15 %	48 %
APPELQVIST (5)	3,6 %	4,1 %	
BEDWINEK (11)	13 %	12 %	68 %
FISHER (27)	16 %		40 %
HEIDENREICH (41)	19,4 %		28,6 %
KIRICUTA (46)	16 %		36 %
KLEFSTRÖM (47)	15 %		85 %
MOSE (57)	11 %		27,9 %
OVERGAARD (60)	7 %		42 %
REGNIER (65)	15 %		
RUTQVIST (67)	17 %		48 %
STROM (77)	15-20 %		
TOONKEL (79), Stadium II	12 %		
TOONKEL (79), Stadium III	40 %		

Tabelle 19: lokales Tumorverhalten nach 5 Jahren im Vergleich mit Weltliteratur

In einer Arbeit von LYTHGOE (52) waren nach 10 Jahren noch 28 % der Patientinnen im Stadium II metastasenfrei am Leben, im Gesamtkollektiv von UNG (81) lag das metastasenfreie 5-Jahresüberleben bei 45 %.

6.5 *Prognosefaktoren des Gesamtkollektivs*

6.5.1 T-Stadium

Die Tumorgröße erwies sich im Homburger Kollektiv als hochsignifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Zu diesem Ergebnis gelangten auch die meisten anderen Autoren (z. B. ANDRY (4), BARTH (9), JOENSUU (45), OVERGAARD (60), SCHULTZE (72)).

VALAGUSSA (82) fand die Tumorgröße nur bei gleichzeitigem Lymphknotenbefall als prognostisch für das Gesamtüberleben. APPELQVIST (5) sah nur bei negativer Axilla einen linearen Zusammenhang zwischen T-Stadium und Überleben, bei positivem N-Stadium war die Prognose in diesem Kollektiv für Patientinnen mit T2-Carcinom besser als für Patientinnen mit T1-Carcinom. Allerdings hatten hier auch – abhängig vom primären Erscheinungsbild des Tumors – unterschiedliche Therapien stattgefunden, so dass von nicht-vergleichbaren Gruppen ausgegangen wurde.

Bei PALMER (62) hingegen erwies sich die Tumorgröße in jedem klinischen Tumorstadium als prognostisch signifikant.

Bei FOWBLE (34) war das primäre T-Stadium auch für die Dauer des weiteren Überlebens nach Rezidiv maßgeblich.

CLARK (18) untersuchte im Zeitraum von 1958 bis 1978 die Prognosefaktoren bei 680 konservativ behandelten Patientinnen unter 75 Jahren. Für die Tumorgröße konnte dabei keine statistische Relevanz festgestellt werden, jedoch waren bei vielen Patientinnen die T-Stadien unbekannt. In einem späteren Update (CLARK (19)), das auch Patientinnen, die bei Erstdiagnose älter als 75 Jahre waren, einschloss, überlebten die Frauen mit kleineren Mammacarcinomen deutlich länger, auf die Rezidivfreiheit hatte die Tumorgröße aber keinen Einfluss. Dies bestätigte auch eine Arbeit von NOBLER (58), während QUIET (63), STROM (77) und ZIELINSKI (89) die Tumorgröße auch als signifikant für die Rezidivfreiheit werteten.

6.5.2 N-Stadium/Lymphknotenbefall

Bei ANDRY (4) fand sich ein signifikanter Überlebensnachteil für Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten, jedoch kein großer Unterschied zwischen 0 und

1-3 befallenen Lymphknoten. BARTH (9) zeigte einen statistisch gerade noch relevanten Unterschied zwischen null und 1-3 Lymphknoten und einen deutlichen Unterschied im Überleben gegenüber 4 und mehr befallenen Lymphknoten. Damit deckten sich auch die Ergebnisse von REGNIER (65) und ROSEN (66).

Sowohl was die Rezidivrate als auch das 5-Jahresüberleben anging, konnte FISHER (26) einen Zusammenhang mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten demonstrieren, wobei auch hier der Unterschied zwischen null und 1-3 Lymphknoten nicht so stark ausgeprägt war wie in Relation zu 4 und mehr befallenen Lymphknoten. In der DBCG-Studie (OVERGAARD (60)) zeigte sich bei den postoperativ mit Radiatio und Tamoxifen therapierten Patientinnen im rezidivfreien und Gesamtüberleben der Befall von weniger als 4 Lymphknoten als Prognosefaktor gegenüber einer höheren Lymphknotenanzahl, während sich die Überlebensraten zwischen Nichtbefall und Befall von 1-3 Lymphknoten nicht sehr unterschieden. Dem entsprachen auch die Daten von STROM (77) und ZIELINSKI (89).

Auch in der bei HACKL (39) zitierten NSABP-Studie fand sich eine deutliche Beziehung zwischen der Zahl der befallenen Lymphknoten und sowohl dem Überleben als auch der Rezidivrate und der Metastasierung. Ebenso erwies sich die Anzahl der befallenen Lymphknoten bei UEMATSU (80) und VALAGUSSA (82) als Prognosefaktor.

Bei APPELQVIST (5) entsprach die Überlebensrate von N3-Tumoren etwa der von N2-Tumoren, war aber signifikant geringer als bei N1- und N0-Tumoren.

UNG (81) betrachtete nur ausgedehnten axillären Befall – definiert als mehr als 10 Lymphknoten involviert bzw. mehr als 70 %, wenn weniger als 10 Lymphknoten untersucht –, hier ergaben sich zwischen den beiden genannten Gruppen keine Unterschiede.

JOENSUU (45) verglich nur N- und N+ Stadium, auch hier war der Überlebensvorteil für Patientinnen mit tumorfreier Axilla signifikant, ebenso bei SCHULTZE (72) und VERONESI (83).

Bei NOBLER (58) gab es keinen prognostischen Unterschied zwischen N- und N+ Stadium, bei allerdings unterschiedlicher Therapie.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur N+ Stadien betrachtet, auch hier zeigte sich die Anzahl der befallenen Lymphknoten als Prognosefaktor.

Was die Anzahl der untersuchten Lymphknoten betraf, so sank die Überlebensrate mit zunehmender Zahl der entnommenen Lymphknoten. Eine mögliche Erklärung dafür könnte in der Tatsache begründet liegen, dass die Entfernung der Axilla-Lymphknoten bei diesen Patientinnen noch nicht standardisiert war, sondern der Sorgfalt des Operateurs unterlag. Wenn man davon ausgeht, dass in den weiter zurückliegenden Zeiträumen am ehesten nur klinisch auffällige Lymphknoten entnommen und untersucht wurden, so muss man eine lineare Beziehung zwischen Anzahl der befallenen und Anzahl der untersuchten Lymphknoten annehmen. Damit wäre die prognostische Relevanz ein Confounder-Effekt. Auch FOWBLE (33) hat die prognostische Bedeutung der entnommenen axillären Lymphknoten untersucht, und zwar für die nodale Rezidivrate. Bezogen auf ein 4-Jahres-Follow up zeigte sich keine statistische Signifikanz, bezogen auf das Gesamtkollektiv reduzierte sich die Wahrscheinlichkeit für ein axilläres Rezidiv mit steigender Zahl der entnommenen Lymphknoten, wohl als Folge der größeren Radikalität der Axilladisektion.

6.5.3 M-Stadium

Dass Patientinnen mit bereits metastasiertem Tumorleiden ein schlechteres Outcome haben, ist Lehrbuchwissen und wurde auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt.

6.5.4 Klinisches Stadium

Als Folge der Bedeutung von Tumorgröße, nodalem Befall und Fernmetastasierung für das weitere Überleben stellte sich auch das Stadium nach UICC als Prognosefaktor dar. Dies fand auch in der Weltliteratur Bestätigung (z. B. APPELQVIST (5), FOWBLE (35), FRIEDL (36), HEIDENREICH (41)).

6.5.5 Grading

In unserem Kollektiv erwies sich die Tumordifferenzierung als nicht signifikant für die Überlebenswahrscheinlichkeit, allerdings ist dabei der hohe Anteil an fehlenden Angaben zu berücksichtigen. Doch auch wenn man nur die Daten aus den 90er

Jahren untersucht, als bei 98.5 % der Patientinnen Angaben zum Grading vorlagen, ergab sich keine prognostische Signifikanz. Bei ANDRY (4), EIDTMANN (25) und JOENSUU (45) zeigte sich das Grading als Prognosefaktor.

In Bezug auf die Rezidivfreiheit berichtete BATAINI (10) über eine deutlich schlechtere lokale Kontrolle bei G3-Tumoren gegenüber besser differenzierten Tumoren, wobei es jedoch keinen Unterschied zwischen G1 und G2 gab.

Im DBCCG Trial (OVERGAARD (60)) konnte eine prognostische Relevanz in Bezug auf Gesamtüberleben und Rezidivfreiheit nur bei kurzem Follow up nachgewiesen werden, nach längerer Beobachtungszeit nivellierten sich jedoch die Unterschiede.

Auch bei ROSEN (66) zeigte sich das Grading nicht als Prognosefaktor.

6.5.6 Hormonrezeptoren

In unserem Kollektiv überlebten die Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren signifikant länger.

Bei ANDRY (4) erwies sich der Rezeptorstatus nur in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung als Prognosefaktor, danach verlor sich dieser Effekt. Jedoch hatten hormonrezeptorpositive Patientinnen nach dem ersten Rezidiv ein besseres Outcome. Was in dieser Arbeit auffiel, war der Zusammenhang von negativem Rezeptorstatus und schlechter Differenzierung. In unserem Kollektiv konnte diese Beziehung wegen des hohen Anteils an fehlenden Angaben sowohl zu Grading als auch zu Rezeptoren nicht untersucht werden. Auch QUIET (63) konnte nach längerem Follow up keinen eindeutigen Überlebensvorteil für rezeptorpositive Patientinnen nachweisen.

Ebenso zeigte CLARK (19) für positive Östrogenrezeptoren kein Einfluss auf Überleben oder Rezidivfreiheit auf, lediglich positive Progesteronrezeptoren erwiesen sich signifikant für das Gesamtüberleben. Auch EIDTMANN (25) und ZIELINSKI (89) maßen der Präsenz von Progesteronrezeptoren mehr prognostische Bedeutung zu als der von Östrogenrezeptoren.

Hingegen berichtete JOENSUU (45) von einem hohen prognostischen Wert des gesamten Rezeptorstatus. Bei ROSEN (66) tendierten Tumoren ohne Hormonrezeptoren zu früherer Rezidivierung.

6.5.7 Bestrahlungstechnik

Angaben zur prognostischen Bedeutung von postoperativer Bestrahlung fanden sich meist nur im Vergleich mit nichtbestrahlten Kollektiven. Vergleiche zwischen unterschiedlichen Bestrahlungstechniken scheiterten meist an zu heterogenem Datenmaterial und damit zu kleinen Zahlen, ebenso wie in der vorliegenden Arbeit. REGNIER (65) konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen mit zusätzlicher Bestrahlung der Mammaria-interna-Kette zeigen.

6.5.8 Dosis

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen verabreichter Einzeldosis und Gesamtüberleben. Dass der Vergleich der Patientinnengruppen mit unterschiedlicher Einzeldosis aber aufgrund unterschiedlicher Stadienverteilung problematisch erscheint, wurde bereits in Kapitel 5.3.2.1 erläutert.

Die Gesamtdosis erwies sich – bei ebenfalls schlechter Vergleichbarkeit der Gruppen – nicht als Prognosefaktor.

Arbeiten mit ähnlichen Zahlen und der Untersuchung von ERD und GRD auf ihre prognostische Bedeutung nach Mamma-Ablatio fanden sich in der Weltliteratur keine. NOBLER (58) sah bei einer Gesamtdosis von 64 Gy und mehr nach konservativer Chirurgie eine geringere Rezidivrate als bei 60 Gy und weniger. In unserem Kollektiv betrug die höchste verabreichte Gesamtdosis 60 Gy.

6.5.9 Adjuvante Therapie

Die statistische Wertigkeit von Chemotherapien in unserem Patientengut ($p=0,036$) sollte angesichts der geringen Fallzahlen und fehlenden Angaben über Dosis und Anzahl der verabreichten Zyklen mit Zurückhaltung betrachtet werden.

6.5.10 Alter

Im Homburger Kollektiv erwies sich das Alter der Patientin bei Therapiebeginn nur im Tumorstadium III als prognostischer Faktor für das Überleben. In der Weltliteratur

wird die Diskussion kontrovers geführt. FOWBLE (34), ROSEN (66) und JOENSUU (45) fanden keine Signifikanzen.

Bei Patientinnen mit T3- und T4-Tumoren war bei SCHULTZE (72) das Gesamtüberleben bei den über 65-Jährigen deutlich besser als bei den unter 50-Jährigen.

ADAMI (1) wollte in einer Studie mit 12.319 Patientinnen, deren Mammacarcinom Anfang der 60er Jahre diagnostiziert wurde, zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für Langzeitüberleben in der Gruppe der 40- bis 44-Jährigen am höchsten sei und sowohl mit zunehmendem Alter kontinuierlich abnehme als auch bei den Jüngeren geringer sei. Problematisch bei dieser Darstellung ist aber zum einen eine sehr willkürliche Zusammenfassung zu den verschiedenen Altersgruppen, wobei zum Beispiel die 45- bis 49- und 55-bis 59-Jährigen ganz ausgeblendet wurden. Zum anderen sind keine Angaben zu den Tumorstadien zu finden.

Bei PALMER (62) lag das beste Outcome ebenfalls in der Gruppe der 40- bis 49-Jährigen, allerdings wiesen hier die jüngeren Patientinnen auch eine Tendenz zu kleineren Tumoren auf.

Auch in einer Studie mit 57.068 Patientinnen, die von 1960 bis 1978 erstdiagnostiziert wurden, konnte ADAMI (2) zwar für einzelne Altersgruppen je nach Dauer des Follow ups unterschiedliche Überlebenshäufigkeiten angeben, jedoch fand sich auch hier keine lineare Beziehung zwischen Alter und Prognose.

Auch CLARK (18) konnte nur mittels einer sehr willkürlichen Altersgruppierung Überlebensvorteile für die 35- bis 64-Jährigen sowie die Über-70-Jährigen aufzeigen. Hierbei handelte es sich ausschließlich um kleine Tumoren mit klinisch nicht nachweisbarem Lymphknotenbefall, also Stadium I, das in unserem Homburger Kollektiv gar nicht vertreten war.

Für dieses Stadium fand sich auch bei NOYES (59) eine schlechtere Prognose für die Unter-30-Jährigen, sowohl bezüglich des rezidivfreien als auch des Gesamtüberlebens.

Auch FRIEDL (36) zeigte für jüngere Patientinnen (< 40 Jahre) eine signifikant ungünstigere Prognose als für ältere Patientinnen.

Dagegen sah ANDRY (4) einen deutlichen Überlebensvorteil für die Patientinnen unter 70 Jahren.

In einer Studie von UNG (81) erwies sich das Alter nicht als Prognosefaktor, allerdings wurde hier nur grob in zwei Gruppen (jünger bzw. älter als 50 Jahre) unterteilt.

Bei FLETCHER (31) fand sich für Patientinnen über 50 Jahren tendenziell ein längeres Überleben sowie eine Verminderung lokoregionärer Rezidive.

Ebenso zeigten NOBLER (58), DURAND (24), FOURQUET (32) und RECHT (64) weniger lokoregionäre Rezidive bei älteren als bei jüngeren Patientinnen.

Bei KURTZ (49) traf dies nur für die ersten 5 Nachbeobachtungsjahre zu, danach kam es zu einer Angleichung der Werte. Dieser wohl nur scheinbare Prognosenachteil der jüngeren Patientinnen wurde von den Autoren selbst als statistisches Phänomen der kleinen Zahlen gedeutet.

Von brusterhaltend operierten Patientinnen in Hamburg-Eppendorf (BAHNSEN (8)) erlitten in der Gruppe unter 30 Jahren signifikant mehr Patientinnen intramammäre Rezidive als in der Gruppe unter 40 Jahren.

VERONESI (84) sah einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Befall der Lymphknoten entlang der Mammaria-interna-Kette und in diesem Zusammenhang eine schlechtere Prognose bei gleichzeitigem Befall der axillären Lymphknoten.

6.5.11 Menopausenstatus

ANDRY (4) sah für prämenopausale Frauen einen signifikanten Vorteil bezüglich krankheitsfreies und Gesamtüberleben gegenüber postmenopausalen Patientinnen, bei denen in seiner Studie allerdings auch höhere T-Stadien vorgelegen haben.

Auch PALMER (62) zeigte ein besseres Überleben für prämenopausale Patientinnen, jedoch nur im klinischen Stadium I, im Stadium II ergab sich keine statistische Signifikanz.

Prämenopause erschien auch in einer Studie von REGNIER (65) als Prognosefaktor, allerdings lagen hier keine Angaben zu den Stadienverteilungen vor.

Dagegen fand sich bei EIDTMANN (25) ein geringeres relatives Mortalitätsrisiko für Patientinnen in der Postmenopause.

Bei UNG (81), VALAGUSSA (82) und ZIELINSKI (89) erwies sich der Menopausenstatus nicht als prognostischer Faktor. Im Homburger Kollektiv können dazu leider keine Angaben gemacht werden.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit betrachtet 240 Patientinnen mit Mammacarcinom, die sich zwischen 1970 und 1998 einer Ablatio mammae mit anschließender Radiatio der Thoraxwand und zum Teil auch der Lymphabflusswege unterzogen hatten. Aufgrund des langen Follow ups von bis zu fast 25 Jahren kann hier sehr gut die medizinische Entwicklung in der Therapie des Mammacarcinoms gezeigt werden. Zu Beginn dieses Zeitintervalls war die ablative Therapie Standardtherapie, bei positivem Lymphknotenbefall oder innerem oder zentralem Tumorsitz wurde die Indikation zur postoperativen Bestrahlung gestellt (FLETCHER (30)). Im weiteren Verlauf konnte sich die brusterhaltende Therapie immer weiter etablieren, was auch die rückläufige Anzahl der erfassten abladierten Patientinnen gegen Ende des Jahrhunderts zeigt. Hier erfolgte eine Ablatio nur bei Kontraindikationen zur konservativen Therapie (Multizentrität, Hautinfiltration, Mamillenbezug, ungünstiges Verhältnis von Tumorgröße zu Brustvolumen), eine postoperative Nachbestrahlung nur noch bei weit fortgeschrittenen Tumoren oder medialem Sitz. Dies erklärt die sehr schlechten Überlebensraten der von 1990 bis 1998 therapierten Patientinnen.

Im Bereich der Bestrahlungstechnik umfasst der untersuchte Zeitraum sowohl die Elektronenbewegungsbestrahlung in den 70er Jahren über Cobalt-60-Photonen bis hin zur Megavolttherapie in Zangentechnik.

Heutigen Standards wird dieses historische Kollektiv natürlich nicht gerecht. Hormonrezeptoren waren in den 70er Jahren noch gar nicht, die Tumordifferenzierung sehr selten bestimmt worden, der Menopausenstatus wurde erst gar nicht, Multizentrität erst in den 90er Jahren dokumentiert. Auch die Indikationsstellung zur postoperativen Radiatio und für die doch nur verhältnismäßig selten angewandte Chemotherapie lässt sich im Nachhinein nicht immer nachvollziehen. Ebenso ist die Anzahl der entnommenen Lymphknoten mit im Mittel 10 über den gesamten Zeitraum angreifbar, zeigt aber über die verschiedenen Jahrzehnte einen Anstieg von 2 in den 70er Jahren auf 17,5 in den 90er Jahren und hält den Vergleich mit Daten aus renommierten internationalen Studien durchaus stand.

Trotz eines hohen Anteils an fortgeschrittenen Tumoren und zum Teil bereits klinisch diagnostizierbarer Fernmetastasierung betrug die 10-Jahresüberlebensrate dieses

Kollektivs 37 %, was auch internationalen Zahlen entspricht. Auffällig ist allerdings die hohe Zahl an Lokalrezidiven.

Das häufige Auftreten von Lymphödemen als Spätfolge von Operation und Bestrahlung in 51 % der Fälle relativiert sich angesichts der Tatsache, dass bei über 90 % der Patientinnen eine Axilladisektion und bei 75 % der Patientinnen eine Bestrahlung der Axillarregion durchgeführt worden war. Zudem konnte mit verbesserten Möglichkeiten der Bestrahlungsplanung (CT!) und verbesserter Hautpflege die Rate an Lymphödemen und Strahlenspätfolgen von Jahr zu Jahr vermindert werden.

Insgesamt zeigen die Therapieergebnisse, dass die kombiniert operativ-radiologische Behandlung des Mammacarcinoms in Homburg in der Vergangenheit den damaligen internationalen Standards entsprach; sie demonstrieren aber auch im Vergleich zu heutigen Ergebnissen, wie sehr die brusterhaltende Therapie das Vorgehen bei der häufigsten Krebserkrankung der Frau revolutioniert hat. Der hohe Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien bei Therapiebeginn mahnt uns an die Notwendigkeit einer effektiven Früherkennung des Mammacarcinoms, ohne die ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich wäre.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1a: 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1b: Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
	T1c: Mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
	T2a: mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel
	T2b: mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, mit Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
	T3a: mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel
	T3b: mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, mit Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
	T4a: mit Ausdehnung auf die Brustwand
	T4b: mit Ödem (einschließlich Apfelsinhaut), Ulceration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der

	gleichen Brust
	T4c: Kriterien 4a und 4b gemeinsam
	T4d: Entzündliches (inflammatorisches) Carcinom
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
	N1a Nur Mikrometastasen ($\leq 0,2$ cm)
	N1b Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine $> 0,2$ cm
	I Metastasen in 1-3 Lymphknoten, $> 0,2$ cm bis < 2 cm
	II Metastasen in ≥ 4 Lymphknoten, $> 0,2$ cm bis < 2 cm
	III Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus, maximaler Durchmesser < 2 cm
	IV Metastasen in Lymphknoten, maximaler Durchmesser ≥ 2 cm
N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N3	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
Jede andere Lymphknotenmetastase wird als Fernmetastase klassifiziert, einschließlich supraclaviculärer, cervikaler oder contralateraler Lymphknotenmetastasen an der A. mammaria interna.	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 20: TNM-Klassifikation des Mammacarcinoms gemäß UICC 1987

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium IIA	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stadium IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stadium IIIA	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Stadium IIIB	T4 N0-3 M0
	T0-4 N3 M0
Stadium IV	T0-4 N0-3 M1

Tabelle 21: klinische Stadieneinteilung des Mammacarcinoms nach UICC

10	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Anhalt für Krankheit
9	Normale Aktivität, unbedeutende Krankheitssymptome
8	Normale Aktivität mit Einschränkungen, einige Krankheitssymptome
7	Zu normaler Aktivität (Beruf) nicht fähig, sorgt für sich selbst
6	Benötigt gelegentlich Unterstützung für tägliche Verrichtungen
5	Benötigt erhebliche Unterstützung und oft ärztliche Versorgung
4	Behindert, benötigt spezielle Pflege und Unterstützung
3	Ernsthaft behindert, stationäre Behandlung ist angezeigt
2	Schwerkrank, intensive Pflegemaßnahmen erforderlich
1	Moribund

Tabelle 22: Karnofsky-Index

9 Literaturverzeichnis

Klassifikationen nach „Der Onkologe“, Band 1, Heft 3, Juni 1995, S.177 und S.187

1. ADAMI, H.-O.,
MALKER, B.,
MEIRIK, O.,
PERSSON, I.,
BERGKVIST, L. and
STONE, B.: Age as a Prognostic Factor in Breast Cancer.
Cancer 56, 898-902, 1985

2. ADAMI, H.-O.,
MALKER, B.,
HOLMBERG, L.,
PERSSON, I. and
STONE, B.: The Relation between Survival and Age at Diagnosis in
Breast Cancer.
N-Engl-J-Med. 315, 559-563, 1986

3. ALPERT, S.,
GHOSSEIN, N. A.,
STACEY, P.
et al.: Primary Management of Operable Breast Cancer by
Minimal Surgery and Radiotherapy.
Cancer 42, 2054-2058, 1978

4. ANDRY, G.,
SUCIU, S.,
PRATOLA, D.
et al.: Relation Between Estrogen Receptor Concentration and
Clinical and Histological Factors: Their Relative Prognostic
Importance After Radical Mastectomy for Primary Breast
Cancer.
Eur-J-Cancer-Clin-Oncol. 25, 319-329, 1989

5. APPELQVIST, P.,
SALMO, M.,
LEIVONEN, M.
et al.: Local management in primary breast cancer.
Strahlenther-Onkol 163, 643-647, 1987
6. ARRIAGADA, R.,
MOURIESSE, H.,
REZVANI, A.,
SARRAZIN, D.,
CLARK, R. M.,
DEBOER, G. and
BUSH, R. S.: Radiotherapy alone in breast cancer. Analysis of tumor
and lymph node radiation doses and treatment-related
complications.
Radiother-Oncol. 27, 1-6, 1993
7. AUQUIER, A.,
RUTQVIST, L. E.,
HOST, H.
et al.: Post-mastectomy Megavoltage Radiotherapy: The Oslo
and Stockholm Trials.
Eur-J-Cancer 28, 433-437, 1992.
8. BAHNSEN, J.: Indikation für die adjuvante Strahlentherapie bei primär
brusterhaltend und ablativ behandeltem Mammakarzinom.
Gynäkologe 27, 64-69, 1994

9. BARTH, R. J.,
DANFORTH, D. N.,
VENZON, D. J.
et al.: Level of Axillary Involvement by Lymph Node Metastases
From Breast Cancer Is Not an Independent Predictor of
Survival.
Arch-Surg. 126, 574-577, 1991
10. BATAINI, J. P.,
PICCO, C.,
MARTIN, M. and
CALLE, R.: Relation between Time-Dose and Local Control of
Operable Breast Cancer Treated by Tumorectomy and
Radiotherapy or by Radiotherapy Alone.
Cancer 42, 2059-2065, 1978
11. BEDWINEK, J.,
RAO, D. V.,
PEREZ, C.
et al.: Stage III and localized Stage IV Breast Cancer:
Irradiation alone vs irradiation plus surgery.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 8, 31-36, 1982
12. BENTZEN, S. M. and
OVERGAARD, M.: Early and Late Normal Tissue Injury after Postmastectomy
Radiotherapy.
Cancer-Res. 130, 59-76, 1993
13. BRORSON, H. and
SVENSSON, H.: Complete Reduction of Lymphoedema of the Arm by
Liposuction after Breast Cancer.
Scand-J-Plast-Reconstr-Surg-Hand-Surg 31, 137-143,
1997

14. CALITCHI, E.,
CHEULA, J.-M.,
OTMEZGUINE, Y.
et al.: Analyse rétrospective à 10 ans des séquelles du
traitement loco-régional des cancers du sein.
Bull-Cancer-Paris 71, 100-104, 1984
15. CALLE, R.,
PILLERON, J. P.,
SCHLIENGER, P. and
VILCOQ, J. R.: Conservative Management of Operable Breast Cancer.
Ten Years Experience at the Foundation Curie.
Cancer 42, 2045-2053, 1978
16. CARBONE, P. P. and
TORMEY, D. C.: The Clinical Investigator and the Evolution of the
Treatment of Primary Breast Cancer.
Semin-Oncol. 13, 415-424, 1986
17. CHRISTENSEN, S. B. and
LUNDGREN, E.: Sequelae of Axillary Dissection vs. Axillary Sampling with
or without Irradiation for Breast Cancer.
A Randomized Trial.
Acta-Chir-Scand. 155, 515-520, 1989
18. CLARK, R. M.,
WILKINSON, R. H.,
MAHONEY, L. J.,
REID, J. G. and
MACDONALD, W. D.: Breast Cancer: A 21 Year Experience With Conservative
Surgery And Radiation.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 8, 967-975, 1982

19. CLARK, R. M.,
WILKINSON, R. H.,
MICELI, P. N.,
MACDONALD, W. D.: Breast Cancer – Experiences with Conservation Therapy.
Am-J-Clin-Oncol. 10, 461-468, 1987
20. DANFORTH, D. N.,
FINDLAY, P. A.,
MCDONALD, H. D.
et al.: Complete Axillary Lymph Node Dissection for Stage I-II
Carcinoma of the Breast.
J-Clin-Oncol 4, 655-662, 1986
21. DANOFF, B. F.,
PAJAK, T. F.,
SOLIN, L. J. and
GOODMAN, R. L.: Excisional Biopsy, Axillary Node Dissection and Definitive
Radiotherapy for Stages I and II Breast Cancer.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 11, 479-483, 1985
22. DE LA ROCHEFORDIERE, A.,
ASSELAIN, B.,
SCHOLL, S.
et al. Simultaneous Bilateral Breast Carcinomas: A
Retrospective Review of 149 Cases.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 30, 35-41, 1994
23. DUBOIS, J. B.,
GARY-BOBO, J.,
POURQUIER, H. and
PUJOL, H.: Tumorectomy and Radiotherapy in Early Breast Cancer: A
Report on 392 Patients.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 15, 1275-1282, 1988

24. DURAND, J. C.,
POLJICAK, M.,
LEFRANC, J. P.,
PILLERON, J. P.: Wide Excision of the Tumor, Axillary Dissection, and
Postoperative Radiotherapy as Treatment of Small Breast
Cancers.
Cancer 53, 2439-2443, 1984
25. EIDTMANN, H.,
BAHNSEN, J. und
JONAT, W.: Diagnostik und Prognosefaktoren beim Mammakarzinom.
Onkologie 1, 190-197, 1995
26. FISHER, B.,
SLACK, N. H.,
BROSS, I. D. J.
et al.: Cancer of the Breast: Size of Neoplasm and Prognosis.
Cancer 24, 1071-1080, 1969
27. FISHER, B.,
REDMOND, C.,
FISHER, E. R.
et al.: Ten-Year Results of a Randomized Clinical Trial
Comparing Radical Mastectomy and Total Mastectomy
With or Without Radiation.
N-Engl-J-Med. 312, 674-681, 1985
28. FISHER, B.,
REDMOND, C.,
POISSON, R.
et al.: Eight-Year Results of a Randomized Clinical Trial
Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy With or
Without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer.
N-Engl-J-Med. 320, 822-828, 1989

29. FLETCHER, G. H. and
MONTAGUE, E. D.: Does Adequate Irradiation of the Internal Mammary Chain
and Supraclavicular Nodes Improve Survival Rates?
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 4, 481-492, 1978
30. FLETCHER, G. H.: Textbook of Radiotherapy
Third Edition
Lea & Febiger, 1980, Philadelphia
31. FLETCHER, G. H.,
MCNEESE, M. D. and
OSWALD, M. J.: Long-Range Results for Breast Cancer Patients treated by
Radical Mastectomy and Postoperative Radiation without
Adjuvant Chemotherapy: An Update.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 17, 11-14, 1989
32. FOURQUET, A.,
CAMPANA, F.,
ZAFRANI, B.
et al. Prognostic Factors of Breast Recurrence in the
Conservative Management of Early Breast Cancer:
A 25-Year Follow-up.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 17, 719-725, 1989
33. FOWBLE, B.,
SOLIN, L. J.,
SCHULTZ, D. J. and
GOODMAN, R. L.: Frequency, Sites of Relapse, and Outcome of Regional
Node Failures Following Conservative Surgery and
Radiation for Early Breast Cancer.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 17, 703-710, 1989

34. FOWBLE, B.,
SOLIN, L. J.,
SCHULTZ, D. J.,
RUBENSTEIN, J. and
GOODMAN, R. L.: Breast recurrence following conservative surgery and
Radiation: Patterns of failure, prognosis, and pathologic
findings from mastectomy specimens with implications for
treatment.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 19, 833-842, 1990
35. FOWBLE, B.
SOLIN, L. J.,
SCHULTZ, D. J. and
GOODMAN, R. L.: Ten Year Results of Conservative Surgery and Irradiation
for Stage I and II Breast Cancer.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 21, 269-277, 1991
36. FRIEDL, W. und
HERFARTH, Ch.: Langzeitprognose des Mammakarzinoms.
Langenbecks-Arch-Chir. 377, 168-173, 1992
37. GEISLER, D. P.,
BOYLE, M. J.,
MALNAR, K. F.
et al.: Adjuvant Radiation after Modified Radical Mastectomy for
Breast Cancer Fails to Prolong Survival.
Am-Surg. 66, 452-458, 2000
38. GÖLTNER, E.,
FISCHBACH, J. U.,
MÖNTER, B.,
KRAUS, A. und
VORHERR, H.: Objektivierung des Lymphödems nach Mastektomie.
Dtsch-Med-Wochenschr. 110, 949-952, 1985

39. HACKL, A.: Strahlentherapeutische Aspekte bei der Behandlung des Mammakarzinoms.
Wien-Med-Wochenschr. 23-24, 587-590, 1985
40. HAFFTY, B. G.,
GOLDBERG, N. B.,
FISCHER, D.
et al.: Conservative Surgery and Radiation Therapy in Breast Carcinoma: Local Recurrence and Prognostic Implications.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 17, 727-732, 1989
41. HEIDENREICH, W. und
MAJEWSKI, A.: Therapie und Behandlungsergebnisse beim Mammakarzinom.
Ein Bericht über 1003 Fälle der Jahrgänge 1970 bis 1978.
Geburtsh-Frauenheilk. 46, 11-14, 1986
42. HELLMAN, S.,
HARRIS, J. R. and
LEVENE, M. B.: Radiation Therapy of Early Carcinoma of the Breast Without Mastectomy.
Cancer 46, 988-994, 1980
43. HERBOLSHEIMER, M.,
BAIER, K.,
GÖTZ-GERSITZ, U.
et al.: Zur multisegmentalen Elektronenbestrahlung der Thoraxwand nach ablativer Therapie des Mammakarzinoms.
Strahlenther-Onkol. 170, 85-90, 1994

44. HOST, H.,
BRENNHOVD, I. O. and
LOEB, M.: Postoperative Radiotherapy in Breast Cancer –
Long-Term Results from the Oslo Study.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 12, 727-732, 1986
45. JOENSUU, H. and
TOIKKANEN, S.: Identification of subgroups with favorable prognosis in
breast cancer.
Acta-Oncol 31, 293-301, 1992
46. KIRICUTA, I. C.,
WILLNER, J. and
KÖLBL, O.: Die Bedeutung der Axilladiagnostik beim Mammakarzinom
aus der Sicht des Strahlentherapeuten.
Strahlenther-Onkol. 168, 390-396, 1992
47. KLEFSTRÖM, P.,
GRÖHN, P.,
HEINONEN, E.
et al.: Adjuvant Postoperative Radiotherapy, Chemotherapy, and
Immunotherapy in Stage III Breast Cancer.
Cancer 60, 936-942, 1987
48. KROMAN, N.
HOLTVEG, H.
WOHLFAHRT, J.
et al.: Effect of Breast-Conserving Therapy versus Radical
Mastectomy on Prognosis for Young Women with Breast
Carcinoma.
Cancer 100, 688-693, 2004

49. KURTZ, J. M.,
SPITALIER, J.-M.,
AMALRIC, R.
et al.: Mammary recurrences in women younger than forty.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 15, 271-276, 1988
50. KURTZ, J. M.,
JACQUEMIER, J.,
AMALRIC, R.
et al.: Why Are Local Recurrences After Breast-Conserving
Therapy More Frequent in Younger Patients?
J-Clin-Oncol. 8, 591-598, 1990
51. KURTZ, J. M.: Factors Influencing the Risk of Local Recurrence in the
Breast.
Eur-J-Cancer 28, 660-666, 1992
52. LYTHGOE, J. P. and
PALMER, M. K.: Manchester regional breast study – 5 and 10 year results.
Br-J-Surg. 69, 693-696, 1982
53. MARCIAL, V. A.: The Role of Radiation Therapy in the Multidisciplinary
Management of Recurrent and Metastatic Breast Cancer.
Cancer 74, 450-452, 1994
54. MARKOPOULOS, C.,
KOUSKOS, E.,
GOGAS, H.
et al.: Factors Affecting Axillary Lymph Node Metastases in
Patients with T1 Breast Carcinoma.
Am-Surg. 66, 1011-1013, 2000

55. MATTHEWS, R. H.,
MCNEESE, M. D.,
MONTAGUE, E. D. and
OSWALD, M. J.: Prognostic Implications of Age in Breast Cancer Patients
Treated with Tumorectomy and Irradiation or with
Mastectomy.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 14, 659-663, 1988
56. MONTAGUE, E. D. and
FLETCHER, G. H.: The Curative Value of Irradiation in the Treatment of
Nondisseminated Breast Cancer.
Cancer 46, 995-998, 1980
57. MOSE, S.,
ADAMIETZ, I. A.,
THILMANN, C.
et al.: Die Prognose des bilateralen Mammakarzinoms im
Vergleich zum unilateralen Mammatumor.
Strahlenther. Onkol. 171, 207-213, 1995
58. NOBLER, M. P. and
VENET, L.: Prognostic Factors in Patients undergoing Curative
Irradiation for Breast Cancer.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 11, 1323-1331, 1985
59. NOYES, R. D.,
SPANOS, W. J. and
MONTAGUE, E. D.: Breast Cancer in Women Aged 30 and Under.
Cancer 49, 1302-1307, 1982

60. OVERGAARD, M.,
JENSEN, M.-B.,
OVERGAARD, J.
et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial.
Lancet 353, 1641-1648, 1999
61. OZASLAN, C. and
KURU, B.: Lymphedema after treatment of breast cancer.
Am-J-Surg 187, 69-72, 2004
62. PALMER, M. K.,
LYTHGOE, J. P.,
SMITH, A.: Prognostic factors in breast cancer.
Br-J-Surg. 69, 697-698, 1982
63. QUIET, C. A.,
FERGUSON, D. J.,
WEICHSELBAUM, R. R. and
HELLMAN, S.: Natural History of Node-Negative Breast Cancer: A Study of 826 Patients With Long-Term Follow-Up.
J-Clin-Oncol. 13, 1144-1151, 1995
64. RECHT, A.,
CONNOLLY, J. L.,
SCHNITT, S. J.,
SILVER, B.,
ROSE, M. A.,
LOVE, S. and
HARRIS, J. R.: The Effect of Young Age on Tumor Recurrence in the Treated Breast after Conservative Surgery and

Radiotherapy.

Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 14, 3-10, 1988

65. REGNIER, R.,

NGUYEN, T. H.,

BALIKDJIAN, D.

et al.:

Experience of Telecobalt Therapy in Operable Breast Cancer at J. Bordet Institute (1969-1975).

Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 8, 1517-1523, 1982

66. ROSEN, P. P.,

LESSER, M. L.,

KINNE, D. W.,

BEATTIE, E. J.:

Breast Carcinoma in Women 35 Years of Age or Younger.

Ann-Surg. 199, 133-142, 1984

67. RUTQVIST, L. E.,

CEDERMARK, B.,

GLAS, U.

et al.:

Radiotherapy, Chemotherapy and Tamoxifen as Adjuncts to Surgery in Early Breast Cancer: A Summary of Three Randomized Trials.

Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 16, 629-639, 1989

68. SARRAZIN, D.,

LÉ, M.,

ROUÉSSÉ, J.

et al.:

Conservative Treatment Versus Mastectomy in Breast Cancer Tumors With Macroscopic Diameter of 20 Millimeters or Less.

Cancer 53, 1209-1213, 1984

69. SAUER, R.,
SCHULZ, K.-D. und
HELLRIEGEL, K.-P.: Strahlentherapie nach Mastektomie – Interdisziplinärer
Konsensus beendet Kontroverse.
Strahlenther-Onkol. 177, 1-9, 2001
70. SCHEIB, S.: Strahlentherapie des nodal-negativen Mammacarcinoms
nach Ablatio mammae an der Universitätsklinik
Homburg/Saar (unveröffentlicht).
71. SCHÜNEMANN, H. und
WILLICH, N.: Sekundäre Armlymphödeme nach Primärtherapie von
Mammakarzinomen.
Zentralbl-Chir. 117, 220-225, 1992
72. SCHULTZE, J.,
HÖFT, E. und
KIMMIG, B.: Lebensalterspezifische Ergebnisse der adjuvanten
Radiotherapie des Mammakarzinoms.
Strahlenther-Onkol. 176, 125-130, 2000
73. SEGERSTRÖM, K.,
BJERLE, P.,
GRAFMAN, S. and
NYSTRÖM: Factors that influence the incidence of brachial oedema
after treatment of breast cancer.
Scand-J-Plast-Reconstr-Surg-Hand-Surg 26, 223-227,
1992
74. SIGURDSSON, H.,
BALDETORP, B.,
BORG, A.
et al.: Indicators of Prognosis in Node-Negative Breast Cancer.
N-Engl-J-Med. 322, 1045-1053, 1990

75. SILVERSTEIN, M. J.,
LEWINSKY, B. S.,
WAISMAN, J. R.
et al. Infiltrating Lobular Carcinoma.
Cancer 73, 1673-1677, 1994
76. STRENDER, L.-E.,
WALLGREN, A.,
ARNDT, J.
et al.: Adjuvant Radiotherapy in operable Breast Cancer:
Correlation between dose in internal mammary nodes and
prognosis.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 7, 1319-1325, 1981
77. STROM, E. A.,
MCNEESE, M. D.,
FLETCHER, G. H.
et al. Results of Mastectomy and Postoperative Irradiation in the
Management of Locoregionally Advanced Carcinoma of
the Breast.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 21, 319-323, 1991
78. TAPLEY, N. D.,
SPANOS, W. J.,
FLETCHER, G. H.
et al.: Results in Patients with Breast Cancer Treated by Radical
Mastectomy and Postoperative Irradiation with No
Adjuvant Chemotherapy.
Cancer 49, 1316-1319, 1982

79. TOONKEL, L. M.,
FIX, I.,
JACOBSON, L. H.,
SCHNEIDER, J. J. and
WALLACH, C. B.: Postoperative Radiation Therapy for Carcinoma of the
Breast: Improved Results with Elective Irradiation of the
Chest Wall.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 8, 977-982, 1982
80. UEMATSU, M.,
BORNSTEIN, B. A.,
RECHT, A.
et al. Long-Term Results of Post-Operative Radiation Therapy
Following Mastectomy with or without Chemotherapy in
Stage I-III Breast Cancer.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 25, 765-770, 1993
81. UNG, O.,
LANGLANDS, A. O.,
BARRACLOUGH, B. and
BOYAGES, J.: Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Patients
With Breast Cancer and Extensive Nodal Involvement.
J-Clin-Oncol. 13, 435-443, 1995
82. VALAGUSSA, P.,
BONADONNA, G. and
VERONESI, U.: Patterns of Relapse and Survival following Radical
Mastectomy.
Cancer 41, 1170-1178, 1978
83. VERONESI, U. and
VALAGUSSA, P.: Inefficacy of Internal Mammary Nodes Dissection in Breast
Cancer Surgery.
Cancer 47, 170-175, 1981

84. VERONESI, U.,
CASCINELLI, N.,
BUFALINO, R.
et al.: Risk of Internal Mammary Lymph Node Metastases and
Its Relevance on Prognosis of Breast Cancer Patients.
Ann-Surg. 198, 681-684, 1983
85. VERONESI, U.,
RILKE, F.,
LUINI, A.
et al.: Distribution of Axillary Node Metastases by Level of
Invasion.
Cancer 59, 682-687, 1987
86. WALLGREN, A.,
ARNER, O.,
BERGSTRÖM, J.
et al. Radiation Therapy in Operable Breast Cancer: Results
from the Stockholm Trial on Adjuvant Radiotherapy.
Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 12, 533-537, 1986
87. YEH, K. A.,
JILLELLA, A. P.,
WEI, J. P.: Surgery for T4 Breast Carcinoma: Implications for Local
Control.
Am-Surg 66, 250-254, 2000
88. YEOH, E. K.,
DENHAM, J. W.,
DAVIES, S. A. and
SPITTLE, M. F.: Primary breast cancer. Complications of axillary
management.
Acta-Radiol-Oncol. 25, 105-108 1986

89. ZIELINSKI, C. C.,

KUZMITS, R.,

KUBISTA, E.

et al.

Die Bedeutung der Hormonrezeptoren von
Mammakarzinomzellen für die Dauer des
erkrankungsfreien Intervalls.

Wien-Klin-Wochenschr. 97, 493-497, 1985

10 Dank

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Marcus Niewald, leitender Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg, der so wohlwollend war, die begonnene Betreuung dieser Arbeit nach dem Tod von Herrn Prof. Dr. med. Klaus Schnabel fortzuführen.

Zu tiefem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. med. Klaus Schnabel + verpflichtet, sowohl für die Vergabe der Arbeit als auch die Themenvorgabe.

Gerade er verstand es, mein Interesse für die Strahlentherapie zu wecken und zu leiten. Ich habe ihn als Doktorvater und Menschen sehr zu schätzen gelernt und werde ihm ein ehrendes Andenken bewahren.

Außerdem danke ich meiner Betreuerin, Oberärztin Frau Dr. med. Karin Walter. Sie begleitete mich vor allem zu Beginn der Arbeit mit Geduld und Engagement durch die verschiedenen Stationen der Dissertation.

Darüber hinaus danke ich meinem Mann, ohne dessen Unterstützung es mir nicht möglich gewesen wäre, diese Arbeit neben meiner Berufstätigkeit und der Betreuung unserer beiden Kinder zu vollenden.